



Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes
Programa de Pós-Graduação em Psicologia (PPG-Psi/UFRN)

**COMPORTAMENTO, COMPETÊNCIA SOCIAL E FUNCIONAMENTO
EXECUTIVO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOBREVIVENTES
DE TUMORES DE FOSSA POSTERIOR**

Mariane Araujo Dantas

Natal

2018

Mariane Araujo Dantas

**COMPORTAMENTO, COMPETÊNCIA SOCIAL E FUNCIONAMENTO
EXECUTIVO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOBREVIVENTES
DE TUMORES DE FOSSA POSTERIOR**

Dissertação elaborada sob a orientação da
Prof.^a Dr.^a Izabel Hazin e apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Psicologia da Universidade
Federal do Rio Grande do Norte, como requisito
parcial à obtenção do título de Mestre em Psicologia.

Natal

2016

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN

Sistema de Bibliotecas - SISBI

Catálogo de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes - CCHLA

Dantas, Mariane Araújo.

Comportamento, competência social e funcionamento executivo de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior / Mariane Araújo Dantas. - Natal, 2018.
129f.: il.

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes, Programa de Pós-Graduação em Psicologia.

Orientadora: Profa. Dra. Izabel Augusta Hazin Pires.

1. Tumores de fossa posterior - Dissertação. 2. Neuropsicologia - Dissertação. 3. Oncologia pediátrica - Dissertação. 4. Crianças e adolescentes - Comportamento - Sobreviventes de tumores - Dissertação. 5. Habilidades sociais - Dissertação. I. Pires, Izabel Augusta Hazin. II. Título.

RN/UF/BS-CCHLA

CDU 159.9:616-006

Agradecimentos

À minha família, por todo apoio e incentivo nessa jornada acadêmica e em tantas outras jornadas que embarco. Por ser colo, ouvidos e abraços quando mais preciso. Este trabalho é dedicado a vocês!

À Prof.^a Izabel Hazin, por ser minha inspiração profissional e acadêmica desde meus anos iniciais da graduação. Obrigada por ensinar a aguçar o raciocínio voltado para a complexidade e singularidade humana e por ensinar a enxergar para além do banco de dados. Por tudo, gratidão!

Ao Prof.^o Jorge Falcão, pelo apoio imensurável para as análises estatísticas deste trabalho e pelo acolhimento sempre entusiasmado com suas “enteadas” acadêmicas.

A Klênny, pelo apoio sempre constante e, sobretudo, pela pessoa que sou por estar com você. Obrigada por dar leveza à vida, por colorir meus dias e me impulsionar a sonhar alto.

À Samantha, Amanda, Luana, Carolina, Priscila e Artemis, pelo compartilhamento de conhecimento mas, fundamentalmente, pelo compartilhamento de afetos.

À Silvia e Cyndi, minhas companheiras de mestrado, acolhedoras de angústias e dúvidas, apoiadoras fundamentais.

Ao Lapen, em especial ao projeto de extensão em oncologia pediátrica, pelos momentos de estudo e reflexão e pelo apreço à construção de conhecimentos e saberes coletivos. Em especial, agradeço a Danielle, peça fundamental nesta jornada, sempre apaixonada por este tema de pesquisa e disposta a ajudar sem medidas.

Às Professoras Claudia Berlin e Ivanda Tudesco pela acolhida em São Paulo e colaboração para a correção dos protocolos de pesquisa.

Aos amigos e colegas servidores da DAS/UFRN, pelo apoio imensurável para a concretização deste trabalho. Agradeço especialmente às valiosas palavras de incentivo da COAPS, equipe que tão calorosamente me acolheu.

Aos amigos e colegas da UFRN, em especial, minhas preciosas aliadas e apoiadoras incondicionais: Hellen, Karine, Patricia, Joyce, Tainara, Rosa, Schirley, Romayana e Marta. O brado está eternizado em meu coração!

A todas as crianças participantes deste estudo e às escolas que gentilmente cederam espaço para a coleta de dados. Estendo os agradecimentos à Sarah, aluna de graduação que contribuiu enormemente para a coleta do grupo controle.

A todos que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização deste trabalho, meus eternos agradecimentos!

SUMÁRIO

1. Considerações iniciais	14
2. Tumores de fossa posterior e seus tratamentos	21
2.1 Astrocitoma.....	22
2.2 Meduloblastoma.....	23
3. ESTUDO 1: Caracterização do perfil comportamental e de competência social de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior	25
3.1 Localização do tumor como fator de risco para a emergência de alterações comportamentais e afetivas - O papel do cerebelo em funções não motoras	31
3.2 Papel da substância branca no neurodesenvolvimento - Radioterapia como fator de risco	37
4. Objetivos do Estudo 1	43
4.1 Geral.....	43
4.2 Específicos	43
5. Método do Estudo 1	44
5.1 Instituições Participantes	44
5.2 Participantes.....	44
5.3 Procedimento de coleta de dados	47
5.4 Procedimento de análise de dados	51
6. Resultados do Estudo 1	52
6.1 Análise estatística descritiva	52
6.2 Competência Social	53
6.3 Perfil comportamental.....	55
6.4 Análise estatística inferencial	61
6.5 Competência Social	61
6.5 Perfil comportamental.....	62
7. Discussão do Estudo 1.....	63
8. ESTUDO 2: Perfil de comportamento, competência social e funcionamento executivo em crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior.....	72
8.1 Principais componentes das funções executivas.....	77
8.1.1 Memória operacional	77
8.1.2 Flexibilidade cognitiva	78
8.1.3 Controle inibitório.....	78
8.1.4 Atenção seletiva	79

8.1.5 Fluência.....	79
8.1.6 Organização e planejamento	79
8.2 Funcionamento executivo nos tumores de fossa posterior	80
9. Objetivos do Estudo 2	90
9.1 Geral.....	90
9.2 Específicos	91
10. Método do Estudo 2.....	91
10.1 Instituições Participantes	91
10.2 Participantes.....	92
10.3 Procedimento de coleta de dados	95
10.4 Índice de Memória Operacional (IMO) da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC-IV)	96
10.5 Atenção e Funções Executivas da Bateria Neuropsicológica Nepsy-II:.....	97
10.5.1 <i>Atenção Auditiva e Conjunto de Respostas</i> (Funções avaliadas: Atenção Seletiva auditiva e Controle Inibitório).....	97
10.5.2 <i>Classificando Animais</i> (Função avaliada: Flexibilidade cognitiva)	97
10.5.3 <i>Inibindo respostas</i> (Funções avaliadas: Atenção Seletiva (visual) e Controle Inibitório)	98
10.5.4 <i>Produzindo palavras</i> (Função avaliada: Fluência verbal e semântica)	98
10.5.5 <i>Relógios</i> (Funções avaliadas: Organização e Planejamento).....	98
10.6 Subteste Dígitos da WISC-IV	99
10.7 Subteste Sequência de Números e Letras da WISC-IV	99
10.8 Child Behavior Checklist (CBCL).....	99
11. Procedimento de análise de dados	102
12. Resultados do Estudo 2.....	103
12.1 Caracterização dos participantes.....	103
12.2 Relação entre medidas de funcionamento executivo, competência social e problemas de comportamento	104
13. Discussão do Estudo 2.....	108
14. Conclusão	114
15. Referências	117

Lista de figuras

Figura 1 - Escalas e dimensões avaliativas do CBCL

Figura 2 - Qualidade da análise de *cluster*

Figura 3 - Tamanho dos *clusters*

Figura 4 - Importância dos preditores da análise de *cluster*

Lista de tabelas

- Tabela 1 - Características Clínicas e sociodemográficas dos Grupos G1 e G2
- Tabela 2 - Descrição da Escala de Competência Social dos grupos clínicos G1 e G2
- Tabela 3 - Descrição da Escala de Competência Social dos grupos controle G3 e G4
- Tabela 4 - Descrição da Escala de Competência Social do G1
- Tabela 5 - Descrição da Escala de Competência Social do G2
- Tabela 6 - Descrição geral da Escala de Problemas de Comportamento dos grupos clínicos G1 e G2
- Tabela 7 - Descrição geral da Escala de Problemas de Comportamento dos grupos controle G3 e G4
- Tabela 8 - Descrição da Escala de Problemas de Comportamento do G1
- Tabela 9 - Descrição da Escala de Problemas de Comportamento do G2
- Tabela 10 - Descrição da Escala das *Síndromes Comportamentais* dos grupos clínicos G1 e G2
- Tabela 11 - Descrição da Escala das *Síndromes Comportamentais* dos grupos controle G3 e G4
- Tabela 12 - Descrição da *Escala das Síndromes Comportamentais* do G1
- Tabela 13 - Descrição geral da *Escala das Síndromes Comportamentais* do G2
- Tabela 14 - Caracterização dos dois grupos obtidos após submissão dos dados à análise do tipo *Cluster*
- Tabela 15 - Correlação entre Tipo de tratamento e os resultados das crianças dos grupos clínicos e grupo controle na Escala de Competência Social
- Tabela 16 - Correlação entre Tipo de tratamento e os resultados das crianças dos grupos clínicos e grupo controle na Escala de Problemas de Comportamento
- Tabela 17 - Características Clínicas e sociodemográficas dos Grupos G1 e G2

Tabela 18 - Descrição dos testes utilizados e respectivos domínios investigados

Tabela 19 - Descrição dos grupos clínicos (G1 e G2) e controles (G3 e G4)

Tabela 20 - Correlação entre a Escala de Competência Social e testes de avaliação das funções executivas (grupos clínicos e controle)

Tabela 21 - Correlação entre a Escala de Problemas de Comportamento e testes de avaliação das funções executivas

Tabela 22 - Correlação entre a Escala de Síndromes Comportamentais e testes de avaliação das funções executivas

RESUMO

Dados epidemiológicos do Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2016) calculam que o câncer infantil corresponda de 1 a 3% do total de incidência de câncer em território brasileiro, o que equivale a aproximadamente 12.600 casos diagnosticados anualmente. Apesar de melhorias significativas no diagnóstico e nas taxas de sobrevida deste grupo clínico nos últimos anos, o tratamento para tumores cerebrais ainda está associado à elevada neurotoxicidade e consequentemente, à presença de comprometimentos neuropsicológicos significativos, incluindo importantes alterações acadêmicas, cognitivas e comportamentais. Na população pediátrica, os tumores do sistema nervoso se desenvolvem majoritariamente (60%) na região da fossa posterior. Encontra-se documentado que crianças sobreviventes de tumores da fossa posterior (TFP) enfrentam sequelas neurocognitivas importantes. Estudos anteriores apontam déficits intelectuais, atencionais, na velocidade de processamento, na memória visual e no funcionamento executivo pós tratamento dos TFP. Como consequência, essas crianças podem apresentar baixo rendimento acadêmico, menor sucesso vocacional e comportamento alterado. Duas hipóteses, não excludentes, têm sido apontadas como alternativas para a compreensão da emergência das alterações supracitadas. A primeira delas aborda como componente explicativo os danos difusos sobre a substância branca neuronal e a segunda sugere que as alterações cognitivas, comportamentais e afetivas, frequentemente observadas neste grupo clínico, são decorrentes das lesões cerebelares. Ao examinar como a doença e o tratamento impactam no cotidiano dos sobreviventes, pode-se compreender de maneira robusta como as dificuldades acadêmicas e sociais se manifestam na capacidade funcional dessas crianças, seus potenciais para aprendizagem e sucesso vocacional e, em última instância, em sua qualidade de vida. Este estudo objetiva caracterizar o perfil comportamental de competência social de crianças e

adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior. Ademais, tem por objetivo correlacionar problemas de comportamento e competência social (conforme identificadas pelos pais e responsáveis) e o funcionamento executivo deste grupo clínico. Participaram deste estudo 18 crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior. Foi encontrada prevalência acima da média normativa para síndromes psiquiátricas, e importantes alterações de comportamento e de competência social em ambos grupos clínicos. Correlações estatisticamente significativas entre as medidas de comportamento e funcionamento executivo foram evidenciadas.

PALAVRAS-CHAVE: tumores de fossa posterior; neuropsicologia; oncologia pediátrica; comportamento; habilidades sociais

ABSTRACT

Epidemiological data from the National Cancer Institute (INCA, 2016) estimate that pediatric cancer correspond up to 1 to 3% of the total cancer incidence in Brazil, accounting up for 12.600 new cases annually. Despite improvement in diagnostic measures and elevated survival rates in recent years, treatment for brain tumors is still associated to elevated neurotoxicity and significantly neuropsychological impairments, including academic, cognitive and behavioral changes. In pediatric population, nervous system tumors mostly develops (60%) in the posterior fossa. It is established that children who survive these tumors are challenged with significative neurocognitive damage. Previous studies highlight intellectual, attentional, process speed, visual memory and executive function impairments after posterior fossa tumor treatment. Consequently, these children can exhibit poor academic performance, low vocational success and impaired behavior. Two non-excluding hypothesis are highlight as alternatives for comprehension for the emergency of these impairments. The first one suggests that diffuse damage to the neuronal white matter due to the radiotherapy is one of the possible causes to the observed impairments, while the second one suggests that cerebellar damage is the responsible for the cognitive, behavioral and affective impairments. Examining how disease and it's treatment influences the daily lives of survivor's highlights how academic and social impairments manifests in the functional capacity of these children, their learning potential and vocational success and, mostly, their quality of life. This study aims to characterize the behavioral profile and social competence of children survivors of posterior fossa tumors. Additionally, this study aims to correlate behavior problems and social problems - as evaluated by their parents and caregivers - and executive functioning of this clinic population. Eighteen pediatric

survivors of posterior fossa tumors have participated in this study. It was found above average prevalence of psychiatric syndromes and marked behavior problems and altered social competence in both clinical groups. Statistical significant correlations between behavioral measures and executive functioning were found.

KEYWORDS: posterior fossa tumors; neuropsychology; pediatric oncology; behavior; social skills

1. Considerações iniciais

Dados do Instituto Nacional do Câncer apontam que a incidência de câncer na população pediátrica brasileira atinge por volta de 12.600 novos casos anualmente, configurando-se como a primeira causa de morte por doença de crianças e adolescentes no Brasil. Da totalidade dos casos notificados, calcula-se que os tumores de sistema nervoso central correspondam a 15% deles, sendo ultrapassados apenas pelas leucemias, tipologia neoplásica mais frequente na infância (INCA, 2016).

Na população pediátrica, tumores do sistema nervoso apresentam características peculiares. Majoritariamente (60%), as lesões se desenvolvem na região da fossa posterior (também denominada região infratentorial), área que compreende a porção localizada abaixo do tentório cerebelar (ou tenda do cerebelo), membrana de dura-máter que recobre esta estrutura e sustenta os lobos occipitais do cérebro (Roostaei et al., 2014).

Nessa região, destacam-se como tipos de tumores mais prevalentes os meduloblastomas e os gliomas de baixo grau, notadamente os astrocitomas pilocíticos (Segal & Karajannis, 2016). A remoção cirúrgica é o tratamento padrão para todos os tumores de fossa posterior. No entanto, apesar de na maioria das vezes tal modalidade de intervenção ser suficiente para os astrocitomas, no caso dos meduloblastomas é necessário associá-la à quimioterapia sistêmica e à radioterapia de crânio e neuro-eixo, sendo esta última utilizada apenas para crianças com idade acima de três anos (Muzumdar & Ventureyra, 2010).

Até décadas recentes, crianças e adolescentes acometidos por tumores cerebrais apresentavam prognóstico desfavorável em termos de sobrevida passados 24 meses do diagnóstico. Para aqueles que sobreviviam, permanecia alto o risco da neurocirurgia

para a rescisão do tumor, assim como para o surgimento de dificuldades neurocognitivas que se faziam preeminentes (Landier, Armenian & Bhatia, 2015). Devido à alta mortalidade associada aos tumores cerebrais pediátricos, o foco do tratamento estava centrado basicamente em intervenções médicas, já que a taxa de sobrevida era extremamente baixa. Nesses termos, pouca atenção era despendida aos possíveis impactos das lesões neoplásicas e seus tratamentos sobre o desenvolvimento e qualidade de vida dos sobreviventes.

A despeito de melhorias significativas na detecção e no tratamento do câncer infantil, como também do aumento das taxas de sobrevida deste grupo clínico nos últimos anos, o tratamento para tumores cerebrais ainda está associado à elevada neurotoxicidade e comprometimentos neuropsicológicos significativos, incluindo importantes alterações cognitivas, acadêmicas e comportamentais (Spennato et al., 2015).

Na atualidade, ainda é um desafio identificar os exatos mecanismos subjacentes aos déficits neuropsicológicos identificados neste grupo, embora haja consenso sobre o fato de que estes estão associados à combinação das lesões neoplásicas e as terapias adjuvantes administradas (Ulrich & Embry, 2012). Conforme sugerido por diferentes pesquisas, a remoção cirúrgica tumoral é um fator influenciador substancial sobre o desenvolvimento da cognição e do comportamento, porém, mais impactante ainda se mostra o efeito do tratamento radioterápico, quando este é utilizado como categoria adjuvante (Wolfe et al., 2012).

Observa-se a tendência comum entre os estudos que se dedicam à análise dos déficits decorrentes dos tumores de fossa posterior (TFPs) e suas modalidades de tratamento, a apontar a presença de déficits mais pronunciados no grupo de sujeitos sobreviventes de meduloblastomas, se comparado ao grupo dos astrocitomas e de

sujeitos saudáveis (Vaquero et al. 2008), dados os efeitos deletérios da radiação sobre a substância branca neuronal na infância que, numa perspectiva neurotípica de desenvolvimento, apresenta características peculiares, tais como aumentos progressivos de volume e de densidade ao longo dos anos (Barnea-Goraly et al., 2005).

A literatura da área tem destacado que os sobreviventes de tumores de fossa posterior (TFP), submetidos aos tratamentos quimioterápico e radioterápico, para além das sequelas neurológicas, sensoriais e endócrinas (Chevignard et al., 2016), apresentam déficits intelectuais (McCurdy, Rane, Daly & Jacobson, 2016; Ottensmeier et al., 2015; Tonning Olsson et al., 2014), muitas vezes associados ao rebaixamento da velocidade de processamento (Kahalley et al., 2013), a prejuízos nos domínios atencional (Raghubar et al., 2016) e mnemônico (Knight et al., 2013) e também no funcionamento executivo (Koustenis et al., 2016), declínios os quais se acentuam com o passar dos anos. Como consequência, essas crianças podem apresentar baixo rendimento acadêmico, menor sucesso vocacional e comportamento disfuncional (de Ruiter et al., 2016).

Nesses termos, compreende-se que neoplasias no sistema nervoso central e seu tratamento oferecem riscos importantes à cognição e ao comportamento de pacientes pediátricos (Hazin et al., 2015). Quanto aos efeitos de longo prazo associados ao tratamento, os mesmos são proporcionais à intensidade da terapia, à dosagem quimioterápica e, notadamente, às doses cumulativas de radiação (Annett, Patel & Phipps, 2015).

Ademais, a identificação de possíveis déficits entre os sobreviventes precisa considerar variáveis clínicas, socioeconômicas e culturais, dentre os quais se destacam: a etiologia do tumor, a localização e extensão da lesão, a modalidade de tratamento empregada, a idade no diagnóstico, a estimulação ambiental, a renda familiar e a

inserção histórico-cultural da criança (Hazin et al., 2015). É necessário considerar, ainda, que enquanto países desenvolvidos apresentam taxas de cura e sobrevida elevadas (Segal & Karajannin, 2016), países como o Brasil ainda enfrentam obstáculos relevantes à cura do câncer, tais como diagnóstico tardio, mortalidade precoce e abandono do tratamento (Hazin et al., 2015), fatores que operam como agravantes aos casos notificados.

Duas hipóteses, não excludentes, têm sido apontadas como alternativas para a compreensão da emergência das alterações cognitivas, afetivas e comportamentais supracitadas. A primeira delas circunscreve como principal componente explicativo os danos difusos sobre a substância branca neuronal, provocados pelo tratamento radioterápico adjuvante, o qual acarreta prejuízos importantes em funções cognitivas elementares, e que gera atrasos ou disfunções na aquisição e desenvolvimento de funções complexas que as tem como substrato (Mabbot et al., 2005; Palmer et al., 2012).

A segunda hipótese sugere que as diversas alterações observadas neste grupo clínico são decorrentes das lesões cerebelares, as quais despontam como possível via explicativa dos déficits apontados, dado o crescente reconhecimento do papel do cerebelo em funções não motoras (Schmahmann & Sherman, 1998; Rapoport, Reekum & Mayberg, 2000; Riva & Giorgi, 2000; Salman & Tsai, 2016).

Adicionalmente, a quimioterapia também tem sido apontada como fonte de danos importantes ao sistema nervoso em desenvolvimento. Kaiser, Bledowski & Dietrich (2014), em artigo de revisão integrativa sobre três grupos de evidências dos impactos da quimioterapia sobre o cérebro humano (modelos animais sobre as bases biológicas de agentes quimioterápicos operantes no cérebro, achados de neuroimagem e padrões eletroencefalográficos de pacientes submetidos à quimioterapia), argumentam

que esse grupo de evidências sustentam o fenômeno “*chemobrain*” ou “*chemofog syndrome*”, o qual se refere a déficits cognitivos identificados em crianças após tratamento quimioterápico.

Os estudos revisados pelos autores apontam que as regiões cerebrais comumente afetadas pela quimioterapia incluem o córtex frontal, parietal e o hipocampo (Kaiser, Bledowski & Dietrich, 2014), áreas reconhecidamente relacionadas à memória e às funções executivas. Ademais, constata-se que, em ambos os modelos - animais e seres humanos - a quimioterapia oferece riscos importantes à microestrutura da substância branca. Adicionalmente, são evidenciados nos estudos de neuroimagem, padrões alterados de ativação cerebral em atividades que envolvem as habilidades de memória operacional.

Mesmo nos casos de pacientes acometidos por câncer fora do sistema nervoso central observam-se riscos importantes à cognição após o tratamento quimioterápico (Dietrich, Prust & Kaiser, 2015; Joly et al., 2015). Conforme discutido por Merriman et al. (2013), uma vez que os agentes químicos aplicados no tratamento do câncer podem penetrar a barreira hematoencefálica ou podem ser administrados de forma intratecal, como no caso do metotrexato, os danos cognitivos observados - notadamente no âmbito da memória operacional e da velocidade de processamento - podem ser atribuídos à redução da circulação sanguínea no cérebro, como também ao processo inflamatório que se segue após a morte não programada de neurônios.

A presente dissertação se dedica à análise das alterações comportamentais e de competência social em crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior. Inicialmente, este estudo apresenta os tipos de tumores cerebrais mais prevalentes na infância, suas modalidades de tratamento e os impactos a longo prazo decorrentes da presença do tumor e das terapias adjuvantes. Sequencialmente, de modo

a oferecer melhor compreensão da temática abordada, achados de estudos prévios cujo foco de investigação foram as alterações comportamentais e de competência social nesse grupo clínico são apresentados. Por fim, são discutidas as duas principais hipóteses explicativas para os déficits assinalados, os quais se referem ao papel do cerebelo em funções não motoras e às alterações na substância branca neuronal após tratamento radioterápico.

Para melhor compreensão da temática abordada, a presente dissertação é subdividida em dois estudos, sendo o primeiro deles dedicado à caracterização dos problemas de comportamento e de competência social de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior. O segundo estudo, por sua vez, foca na análise da correlação entre problemas de comportamento e de competência social e o funcionamento executivo, entendido como função crucial para o comportamento e a cognição social (Lezak et al., 2012), e enquanto dimensão cognitiva comumente afetada nos TFPs e suas modalidades de tratamento.

À medida que o conhecimento sobre os efeitos cognitivos a longo prazo dos tumores de fossa posterior na infância e adolescência avança, a investigação de alterações comportamentais se apresenta de suma relevância. Ao examinar como a doença e o tratamento impactam no cotidiano dos sobreviventes, pode-se compreender de maneira mais robusta como as dificuldades acadêmicas, comportamentais e sociais se manifestam na capacidade funcional dessas crianças, seus potenciais para aprendizagem e sucesso vocacional e, em última instância, em sua qualidade de vida (Mabbott et al., 2005; Kieffer et al., 2018).

Ademais, compreender as alterações comportamentais e de competência social deste grupo clínico é crucial para a proposição adequada dos cuidados aos sobreviventes a longo prazo. O conhecimento preciso destas alterações é importante na medida em que

servem como parâmetros na avaliação dos riscos e benefícios do tratamento, auxiliam na configuração das estratégias de reabilitação e intervenção neuropsicológica, como também auxiliam pais e profissionais a compreender melhor o quadro, contribuindo significativamente para uma melhor qualidade das relações parentais.

2. Tumores de fossa posterior e seus tratamentos

O câncer infantil corresponde a um conjunto de patologias que apresenta características peculiares, notadamente em relação ao perfil histopatológico e ao comportamento clínico. Dados epidemiológicos do Instituto Nacional de Câncer calculam que o câncer infantil corresponda entre 1 a 3% da incidência de câncer em território brasileiro, o que equivale aproximadamente a 12.600 casos diagnosticados anualmente (INCA, 2016).

Em diversos países, os tumores cerebrais são o segundo tipo de câncer infanto-juvenil mais prevalente. Dentre as neoplasias sólidas, são estes tumores os mais frequentes, correspondendo aproximadamente a 20% de todas as patologias malignas que acometem a faixa infanto-juvenil (Clebis et al., 2015). Na infância, observa-se significativa heterogeneidade dos tumores cerebrais. Classificados em diferentes tipos, podem ocorrer em uma ou várias regiões cerebrais. O tipo mais frequente são as lesões infratentoriais, ou de fossa posterior, as quais correspondem a 60% dos casos.

De acordo com o INCA (2008), os tumores cerebrais são classificados no Grupo III, correspondente às seguintes categorias: III.a. Ependimomas, III.b. Astrocitomas, III.c. Tumores neuroectodérmicos primitivos, III.d. Outros gliomas, III.e. Outras neoplasias intracranianas e intra-espinhais especificadas e III.f. Neoplasias intracranianas e intra-espinhais não especificadas. Na fossa posterior, os tumores mais comuns são os astrocitomas, correspondendo a aproximadamente 45% dos casos, seguidos pelos meduloblastomas (19%). Ressalta-se que, devido à alta prevalência destas duas modalidades, estas serão contempladas pelo presente estudo e descritas abaixo.

A distinção dos tipos de tumores mais frequentes na infância é relevante na medida em que uma forma de analisar os efeitos do tratamento dos tumores de fossa

posterior é a comparação de desempenho entre os grupos de sobreviventes de astrocitomas e meduloblastomas. Holland (2013) argumenta que a comparação entre o desempenho cognitivo e comportamental das crianças sobreviventes de astrocitomas e as sobreviventes de meduloblastomas constitui o método ideal de investigação dos efeitos em longo prazo da radioterapia de crânio e neuro-eixo. Tal proposição se justifica uma vez que ambos os grupos compartilham a mesma localização do tumor, ambos têm como principal modalidade de tratamento a ressecção cirúrgica, mas, na quase totalidade dos casos, apenas o grupo de crianças com meduloblastomas é submetido ao tratamento quimioterápico e radioterápico, configurando-se assim como potencial grupo experimental.

2.1 Astrocitoma

Gliomas de baixo grau são tumores de aparência benigna, originários de células gliais (células neurais de suporte do sistema nervoso central). Os astrocitomas representam o maior percentual deste grupo de tumores, o qual também abarca o oligodendroglioma e tumores mistos, tais como os oligoastrocitomas (Silva, 1999). Os astrocitomas pilocísticos envolvem o cerebelo e representam entre 20 a 25% de todos os tumores de fossa posterior, sendo classificados conforme sua localização e perfil histológico (Segal & Karajannis, 2016), podendo se apresentar como lesões mistas, císticas e sólidas.

O astrocitoma é classificado como tumor de Grau I segundo a Organização Mundial da Saúde, o que implica considerá-lo como tumor de baixo potencial proliferativo (Coelho et al., 2015) e comumente apresenta bom prognóstico. Astrocitomas localizados no vermis cerebelar, contudo, são mais agressivos e

apresentam pior prognóstico, a depender do grau histopatológico (Tabatabaei, Seddighi & Seddighi, 2012).

A primeira linha de tratamento de crianças acometidas por astrocitomas é a intervenção cirúrgica, com vistas à máxima ressecção tumoral. Comumente, os pacientes que apresentam este tipo de glioma são submetidos apenas à ressecção completa do tumor e não necessitam de terapia adjunta (quimioterapia ou radioterapia), exceto nos casos em que há progressão ou reincidência da doença.

2.2 Meduloblastoma

O meduloblastoma, neoplasia maligna primária do sistema nervoso central mais comum em crianças, apresenta picos de ocorrência na faixa dos cinco aos doze anos de idade e exibe características histológicas e radiográficas que os qualificam como tumores embrionários (Louis et al., 2016; Clebis et al., 2015). Devido a tal característica, os meduloblastomas apresentam natureza fortemente maligna, demonstrando elevada tendência ao rápido crescimento indiferenciado e com alto poder infiltrativo (Segal & Karajannis, 2016). O tratamento padrão dos meduloblastomas consiste da combinação entre cirurgia, radioterapia e quimioterapia (Spennato et al., 2015). Na população infantil, os meduloblastomas se desenvolvem principalmente na região do vérmis cerebelar, podendo ocupar a região do IV ventrículo e atuar de forma compressora sobre o tronco encefálico (Sadighi, Vats & Khatua, 2012).

Somado ao protocolo de tratamento supracitado, são frequentemente administrados aos pacientes esteroides para aliviar a pressão intracraniana, terapia de reposição hormonal para compensar déficits hormonais e drogas antiepilépticas para prevenir convulsões (Spennato et al., 2015). Nesses termos, determinar os exatos fatores que contribuem para o surgimento dos déficits neurocognitivos neste grupo é uma tarefa

complexa, dada a multifacetada rede de interação entre tratamento, condições pré-mórbidas (idade, sexo, status socioeconômico, nível de escolaridade, transtornos de aprendizagem) e tratamentos adjuvantes. Porém, identifica-se consenso entre os estudos que a radioterapia de crânio e neuroeixo é um dos componentes com maior potencial danoso.

3. ESTUDO 1: Caracterização do perfil comportamental e de competência social de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior

Conforme discutido em seção anterior do presente estudo, a primeira abordagem do tratamento dos tumores de fossa posterior é a cirurgia de ressecção, cujo objetivo é reduzir o tamanho do tumor (Roostaei, 2014). Tal procedimento, entretanto, é contra indicado nos casos dos tumores localizados no tronco cerebral, uma vez que a completa ressecção do tumor é improvável, dada a alta capacidade infiltrativa dos tumores nessa delicada região (Tabatabaei, Seddighi & Seddighi, 2012). A quimioterapia, quando necessária, é a modalidade de tratamento adjuvante designada para reduzir o tamanho do tumor e impedir o crescimento de células tumorais.

No caso dos tumores de fossa posterior de prognóstico desfavorável e curso predominantemente maligno, como no caso dos meduloblastomas, a radioterapia permanece como protocolo de tratamento padrão, a qual pode ser aplicada no cérebro como um todo ou em regiões específicas (Millard & De Braganca, 2015). Tais modalidades de tratamentos adjuvantes têm sido associadas a declínios em diversos domínios devido à sua elevada neurotoxicidade e atuação em sistema nervoso em desenvolvimento (Chapman et al., 1995; Palmer & Leigh, 2009; Catsman-Berrevoets & Aarsen, 2010).

Alterações em diversas funções cognitivas têm sido documentadas em crianças sobreviventes de tumores de fossa posterior na literatura. A neurocirurgia de ressecção do tumor, por si só, pode ocasionar déficits de longo prazo em domínios variados tais como inteligência e visoespacialidade (Levisohn et al., 2000; Riva & Giorgi, 2000) e, mais recentemente descoberto, sobre o funcionamento executivo (Koustenis et al., 2016). A quimioterapia e radioterapia, por sua vez, têm sido associadas a declínios progressivos de coeficiente de inteligência (QI) e dificuldades de aprendizagem

(Mulhern et al., 2004), alteração na velocidade de processamento, no domínio atencional (Palmer et al., 2013) e também no funcionamento executivo.

Os declínios progressivos do QI - fortemente associados ao impacto de longo prazo da radioterapia na substância branca neuronal - ocorrem em número significativo de sobreviventes, o que lhes impõe dificuldades no âmbito acadêmico e social e, em última instância, repercutem sobre a sua qualidade de vida (Olsson et al., 2014). Acerca da correlação entre alterações comportamentais e rebaixamento em domínios cognitivos globais, Hocking et al. (2015), através de revisão integrativa, sugerem que o rebaixamento de QI pode auxiliar a explicar alterações comportamentais e déficits no domínio social. A associação entre esses domínios é atribuída através da correlação entre baixo QI e baixa adesão a atividades sociais, percepção de poucos amigos e dificuldades de ajuste social.

A despeito do corpo de evidências, permanecem pouco esclarecidos os mecanismos explicativos de tais déficits, e como aspectos comportamentais operam nessa dinâmica. As sequelas comportamentais, apesar de notificadas pelas pesquisas, são pouco exploradas, sobretudo em termos de quantificação psicométrica das alterações observadas.

Ressalta-se que estudos sobre alterações comportamentais decorrentes de tumores de fossa posterior e seus tratamentos na população pediátrica, além de escassos, apresentam importantes limitações, como também revelam discrepâncias em seus achados (Schulte, 2015). É preciso atentar ao fato de ser comum o pequeno recorte amostral nas pesquisas (dada a raridade diagnóstica desses tumores na infância), além de empregar, comumente, viés transversal e aplicar metodologias não estruturadas para avaliar este domínio (Willard et al., 2014). Ademais, generalizações associadas a esse grupo clínico são limitadas, dada a heterogeneidade dos grupos clínicos de tumores

estudados, da diversidade de terminologias e instrumentos empregados, como também das variáveis sociodemográficas envolvidas nos quadros (de Ruiter et al., 2015).

Todavia, evidências sugerem que crianças diagnosticadas com tumores cerebrais se configuram como o grupo mais susceptível ao desenvolvimento de alterações comportamentais e de saúde mental ao longo dos anos, se comparados a neoplasias pediátricas diagnosticadas fora do sistema nervoso central (Hardy et al., 2010; Fidler et al., 2015). Além disso, há indícios que crianças sobreviventes de TFP também são mais suscetíveis a apresentar alterações comportamentais após o tratamento, comparativamente a grupos clínicos de crianças submetidas a prolongados períodos de hospitalização e tratamento, tais como nos casos de traumatismo cranioencefálico e de lesão vascular cerebral (Pastore et al., 2013).

A respeito da investigação das alterações comportamentais, emocionais e sociais encontradas nesse grupo clínico, Fuemmeler, Elkinb & Mullins (2002) revisaram os achados de 31 estudos de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores cerebrais, submetidas a modalidades de tratamento distintas. Os autores, ao discutirem os resultados, apontam presença significativa de queixas dos pais quanto a alterações no comportamento das crianças após tratamento do tumor cerebral. É importante salientar que, dos estudos revisados pelos autores que empregaram técnicas não estruturadas de pesquisa, foram identificadas queixas tais como dificuldade de relacionamento com pares, sinais de imaturidade, depressão, comportamento antissocial, instabilidade, dificuldades atencionais e inibição. Por sua vez, nos estudos que adotaram metodologias estruturadas, tais como os que empregam o *Child Behaviour Checklist* (CBCL), foram identificadas queixas internalizantes em índices acima da média normativa para a faixa de idade da população estudada.

Os autores, entretanto, atentam para uma questão comum nesses quadros e que exige cautela na interpretação dos dados, no que diz respeito ao fato que, comumente, os pais podem identificar equivocadamente alterações comportamentais após o tratamento. É necessário problematizar, por exemplo, que escores acima da média podem ser reflexos de limitações nas interações sociais devido a frequentes hospitalizações, afastamento da escola ou limitações sensoriomotoras (Fuemmeler, Elkinb & Mullins; 2002), ou ainda ser reflexo de dificuldades superestimadas pelos pais de crianças submetidas a tratamento oncológico (Schultz et al., 2007).

Outro estudo, cujo objeto de investigação foi a análise do desempenho acadêmico e comportamental de crianças diagnosticadas com tumores infratentoriais (neste caso, meduloblastoma e ependimoma) e submetidas à radioterapia, Mabbott et al. (2005) avaliaram longitudinalmente os impactos da radiação sobre as dimensões supracitadas, consideradas variáveis clínicas e sociodemográficas. Os resultados apontaram para um desvio-padrão abaixo da média esperada no desempenho acadêmico, com impactos ainda mais significativos nos casos de presença de hidrocefalia enquanto quadro comórbido e menor idade ao diagnóstico.

Quanto aos aspectos comportamentais e emocionais, foram encontrados resultados entre 0,5 a um desvio-padrão acima da média normativa para queixas internalizantes, como também foram encontradas dificuldades sociais e atencionais (Mabbott et al., 2005). Longitudinalmente, os resultados apontaram para quedas progressivas nas habilidades de leitura e matemática, reflexo de diminuição do ritmo de aquisição de novas habilidades. Relativo às queixas comportamentais, entretanto, não foi encontrado aumento destas ao longo dos anos, possivelmente reflexo de intervenções praticadas com os sujeitos da pesquisa, o que reforça a necessidade de intervenção neuropsicológica e comportamental neste grupo clínico.

Outros estudos, entretanto, apresentam dados sugestivos de que as alterações no domínio comportamental dos sobreviventes de TFP parecem persistir ao longo dos anos. Shah et al. (2015), através de revisão sistemática de 17 artigos sobre as alterações comportamentais e psiquiátricas de adultos sobreviventes de tumores cerebrais na infância (nesta revisão, os tipos de tumor investigados foram astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma e ependimoma), e submetidas a distintas modalidades de tratamento (cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou combinação variante das três), encontraram que as sequelas mais frequentemente encontradas nos adultos sobreviventes são depressão e ansiedade (19% da amostra), especialmente nos casos de pacientes submetidos à radioterapia como modalidade de tratamento. Sobre as alterações comportamentais, aproximadamente 29% da amostra apresentou queixas de natureza internalizante, incluindo nesse achado a localização do tumor como fator de risco: lesões no vérmis cerebelar foram correlacionadas ao maior risco de alteração comportamental.

Aarsen et al. (2004) estudaram prospectivamente déficits comportamentais de crianças sobreviventes de astrocitoma pilocítico, passados de um a oito anos do diagnóstico e submetidas a tratamento que não incluía radioterapia no protocolo. Os autores encontraram alterações comportamentais em 15 das 23 crianças avaliadas (65% da amostra), as quais reportaram embotamento afetivo, rigidez comportamental, ansiedade e sintomas compatíveis com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Beebe, Ris & Armstrong (2005), também em estudo de revisão, sinalizam riscos significativos de alterações comportamentais em crianças sobreviventes de astrocitomas (não submetidas a terapias adjuvantes de tratamento), notadamente em termos de queixas internalizantes.

A associação entre o diagnóstico de astrocitoma e síndromes psiquiátricas também foi identificada em alguns estudos. Starkweather et al. (2011), ao discutir os achados de 18 artigos, encontraram que quadros depressivos aparecem em número significativo de sobreviventes, sobretudo vinculados a mecanismos neuroquímicos associados à depressão (aumento dos níveis periféricos de citocinas pró-inflamatórias) os quais ativam mediadores imunológicos dos astrócitos neoplásicos. Achados similares são discutidos por Roddy & Mueller (2016), cujo estudo apontou que, comparativamente a outros grupos de neoplasias na infância, os sobreviventes de tumores cerebrais apresentam maiores chances de desenvolver quadros depressivos.

O corpo de evidências apresentado sugere que, mesmo nos casos em que não há emprego da radioterapia, há riscos significativos de emergência de alterações comportamentais após o tratamento de tumores cerebrais. Em suma, crianças sobreviventes de tumores no sistema nervoso central parecem despontar como grupo de risco para o surgimento de alterações comportamentais, comparativamente a outros grupos clínicos oncológicos que não recebem tratamento direcionado ao SNC. Quando comparados com sobreviventes de câncer fora do SNC, as crianças sobreviventes de TFPs apresentam riscos mais elevados para depressão e ansiedade, déficit atencional e rebaixamento da competência social (Schultz et al., 2007).

No caso dos sobreviventes de TFPs submetidos a tratamento radioterápico, a discussão sobre as principais alterações encontradas neste grupo clínico será abordada em seção posterior do presente estudo, mais especificamente, no item que discorre sobre o papel da substância branca neuronal no desenvolvimento.

3.1 Localização do tumor como fator de risco para a emergência de alterações comportamentais e afetivas - O papel do cerebelo em funções não motoras

De modo a clarificar o nexos entre localização do tumor e os principais tipos de alterações comportamentais observadas, é necessário trazer ao debate o papel do cerebelo - estrutura mais frequentemente acometida nos tumores de fossa posterior na infância - na regulação da cognição e do comportamento.

Na atualidade, o cerebelo vem sendo considerado como um órgão especializado envolvido em funções motoras e não motoras, dadas as complexas conexões que estabelece com o córtex cerebral (Riva & Giorgi, 2000; Villanueva, 2012; Salman & Tsai, 2016). Assim, os estudos têm demonstrado que o cerebelo possui relações diretas com o funcionamento cognitivo complexo. É importante apontar que esse conjunto de evidências dá suporte à teoria dos sistemas funcionais de Luria (1966), dada sua refutação da assertiva localizacionista e a defesa do caráter sistêmico do funcionamento cognitivo complexo.

De modo coerente com as premissas lurianas, o cerebelo vem sendo apontado como região importante para diversos sistemas funcionais, já que contribui para o funcionamento de distintas dimensões neuropsicológicas envolvidas na realização de componentes cognitivos, comportamentais e afetivos complexos. Ainda na década de 1960, Luria publicou estudo de caso (Kutsemilova, Luria & Homskaya, 1964) sobre a síndrome pseudo frontal decorrente de tumor cerebelar, referenciando a participação do cerebelo em funções cognitivas superiores, notadamente no funcionamento executivo (Budisavljevic & Ramnani, 2012).

Embora a relação entre danos cerebelares e déficits cognitivos tenha sido objeto de investigação nos últimos anos (Law et al., 2011; Riva & Giorgi, 2000; Schmahmann & Sherman, 1998; Stoodley & Limperopoulos, 2016; Villanueva, 2012), o padrão de

funcionamento cognitivo, comportamental e afetivo nos casos de danos cerebelares carece de investigação (Holland, 2013). Do ponto de vista clínico, a pesquisa mais significativa (e que estabeleceu os parâmetros relevantes dos aspectos não motores do funcionamento cerebelar) sobre a relação entre danos cerebelares e déficits cognitivos e afetivos é o trabalho de Schmahmann & Sherman (1998), no qual os autores propõem que a disfunção das conexões anatômicas córtico-ponto-cerebelares e cerebello-tálamo-córtex seriam as responsáveis pelos déficits neuropsicológicos e afetivos, cunhando o termo “*Cerebellar Cognitive Affective Syndrome*” (Síndrome Cognitivo-Afetiva do Cerebelo).

Os autores assim nomeiam esta síndrome para descrever a constelação de sintomas cognitivos e comportamentais pelos quais perpassaria o rebaixamento global do coeficiente de inteligência, e que englobaria disfunções no funcionamento executivo, na visoespacialidade e na linguagem. No tocante aos déficits afetivos, é descrito um conjunto de alterações que incluem desinibição, comportamento inadequado, regulação alterada do humor, embotamento afetivo, tendências obsessivo-compulsivas e pensamento psicótico (Wolf, 2009).

A Síndrome Cognitivo-Afetiva do Cerebelo (SCAC) incluiria, ainda, algumas proeminentes disfunções no funcionamento executivo, a saber, déficits de: planejamento, flexibilidade cognitiva, raciocínio abstrato, fluência verbal e memória operacional, podendo apresentar, ainda, comportamento perseverativo, distraibilidade e alterações na visoespacialidade. Os autores (Schmahmann & Sherman, 1998) descrevem também alterações na personalidade e embotamento afetivo, comportamento inadequado ou desinibido e dificuldades na produção de linguagem expressiva, incluindo disprosodia, agramatismo e anomia.

As investigações sobre o espectro da SCAC em diversas patologias cerebelares, incluindo tumores de fossa posterior na infância, foram realizadas em outros estudos, ratificando os achados clínicos acima descritos. Identificam-se como pautas presentes em alguns trabalhos a apatia e indiferença emocional (Baillieux et al., 2006), irritabilidade, choro incontrolável e comportamento introvertido (Catsman-Berrevoets & Aarsen, 2010), também encontra-se discussão acerca das dificuldades atravessadas por déficits executivos (Vaquero et al., 2008; Wolfe, Madan-Swain, & Kana, 2012).

Schmahmann (1991; 2004), endossa essa discussão ao propor a Teoria da Dismetria do Pensamento, a qual propõe que, na mesma medida em que o cerebelo atua na regulação da marcha, ritmo e acurácia dos movimentos, igualmente é responsável pela regulação da consistência, capacidade e adequação de processos cognitivos. Assim, o cerebelo seria responsável não somente pela modulação de processos cognitivos e afetivos, mas também modularia funções complexas a partir de subcircuitos funcionais organizados na estrutura do sistema cérebro-cerebelar (Mariën & Beaton, 2014).

Dada a complexa anatomia cerebelar, uma questão que se faz presente é se a síndrome é restrita (ou não) a distintas regiões do cerebelo. Dados revelam que a SCAC ocorre na presença de lesões do lobo posterior do cerebelo, mas não no lobo anterior (Stoodley & Schmahmann, 2010). Especialmente, há a constatação da forte tendência de lesões no vérmis cerebelar levarem a pronunciado distúrbio afetivo (Schmahmann, 2004).

Ainda que os dados sugiram que pacientes com lesões circunscritas ao vérmis cerebelar apresentem alterações cognitivas, caracterizadas principalmente por déficits visoespaciais e de linguagem (Wells, 2008), essa porção do cerebelo é mais comumente relacionada a alterações na regulação do afeto, tais como irritabilidade, impulsividade, desinibição e labilidade afetiva, com pobre modulação do comportamento. Por outro

lado, pacientes acometidos por lesões restritas aos hemisférios cerebelares demonstram alterações cognitivas, mas não apresentam alterações na regulação do afeto. Esses achados são importantes para a hipótese de que a regulação afetiva é principalmente uma função do vérmis e do núcleo fastigial e, possivelmente ambos, o vérmis e os hemisférios cerebelares, estão envolvidos em funções executivas, linguísticas e visoespaciais (Levisohn et al., 2000).

A análise das alterações comportamentais em grupo clínico submetido somente à neurocirurgia são escassos, mas suscitam importante discussão relativa à associação entre alteração comportamental e localização do tumor. Beebe, Ris & Hacabrees (2001), ao empregar metodologia estruturada de investigação das alterações comportamentais (CBCL) encontraram dados estatisticamente significativos em índice de queixas internalizantes (se comparados a dados normativos), sendo a presença de lesão circunscrita ao vérmis cerebelar um fator de risco importante à emergência das queixas supracitadas. Embora não tenha adotado instrumento estruturado de avaliação do comportamento, Steinlin et al. (2003) encontram dados que corroboram a susceptibilidade de lesões no vérmis cerebelar em comparação a outras regiões do cerebelo: 1/3 da amostra apresentou alterações de comportamento, tais como temperamento alterado.

Importante estudo no reconhecimento do papel do cerebelo em funções não motoras, o trabalho elaborado por Riva e Giorgi (2000) demonstrou que lesões no vérmis cerebelar se correlacionam positivamente com alterações no domínio social, emocional e comportamental. As crianças participantes do estudo apresentaram irritabilidade, dificuldades de socialização com pares, evitavam contato social, além de apresentar discurso monótono e monossilábico.

Outro estudo a apontar a participação do vérmis cerebelar é o de Levisohn et al. (2000). Da amostra de crianças com lesões nessa região e tratadas somente com neurocirurgia, 2/3 apresentaram déficits na regulação do afeto, padrão contrário das crianças com lesões localizadas em outras regiões do cerebelo, as quais não apresentaram alterações neste domínio. Os resultados sugerem que crianças submetidas à cirurgia de ressecção de tumores cerebelares demonstram déficits em funções visoespaciais, na produção da linguagem, sequenciamento e reconhecimento de palavras, memória, nas funções executivas, como também na regulação do afeto.

Em suma, lesões no vérmis cerebelar (particularmente nos lobos inferiores) têm sido associadas a diferentes graus de alterações afetivas, que se expressam desde irritabilidade a uma tendência geral a evitar contato social, o que ressalta a conexão desta estrutura com o sistema cerebelar límbico (Schmahmann, 2010). Por sua vez, lesões nos hemisférios cerebelares são mais frequentemente associadas a alterações cognitivas, o que sugere que o papel dos hemisférios cerebelares esteja relacionado à modulação do pensamento, linguagem e habilidades executivas.

É necessário reconhecer, entretanto, que a mediação do vérmis cerebelar em funções comportamentais e afetivas não se encontra bem delimitada na literatura, dada a discrepâncias entre os achados. Possivelmente, outras variáveis operam na emergência das alterações comportamentais e afetivas, ainda que se reconheça que a localização do tumor exerça papel importante no tipo de alteração observada. Analisar a relação com outras dimensões cognitivas se faz, portanto, crucial para compreender ecologicamente o curso clínico das alterações comportamentais e de competência social frequentemente observadas nos tumores de fossa posterior na infância e na adolescência.

Outra síndrome referenciada pela literatura como associada a lesões cerebelares é a Síndrome da Fossa Posterior (também nomeada de Síndrome do Mutismo

Cerebelar), uma condição debilitante que se desenvolve em cerca de 25% dos pacientes após cirurgia de ressecção de tumores na fossa posterior (Wibroet et al., 2017; Miller et al., 2010). Pode se tratar de evento temporário ou permanente, sendo inicialmente marcada pela presença de mutismo de caráter transitório, na qual pacientes apresentam capacidade reduzida (por vezes ausente) de linguagem expressiva, assim como ataxia, hipotonia e labilidade emocional. Também são observadas alterações na fluência verbal, nas habilidades visoespaciais, no funcionamento executivo e na memória visual (Ross et al., 2014; Tamburrini et al., 2015).

As semelhanças entre a Síndrome da Fossa Posterior e a Síndrome Cognitiva Afetiva do Cerebelo são proeminentes. Os componentes-chave da SCAC – distúrbios no funcionamento executivo, déficits visoespaciais, déficits de linguagem e de regulação do comportamento – são comumente descritos em pacientes com Síndrome da Fossa Posterior (Wells, 2008). A distinção entre as duas síndromes, aparentemente, reside na cronicidade dos sintomas, sendo a da Fossa Posterior de caráter mais temporário em comparação à SCAC (Lanier & Abrams, 2016).

O primeiro trabalho a sugerir alterações comportamentais atreladas a quadro de mutismo cerebelar neste grupo clínico - a primeira publicação a descrever quadro de mutismo após neurocirurgia de fossa posterior foi o trabalho de Daly et al. (1958) - é a publicação de Hirsch et al. (1979). Este trabalho, pioneiro por apontar a emergência de mutismo cerebelar após neurocirurgia de remoção dos TFP, elencou enquanto tipos de alterações de comportamento mais frequentes sintomas de instabilidade emocional, alterações no domínio atencional, lentidão, atitude negativa, regressão emocional (passividade ou infantilidade) e inibição. Destaca-se a elevada presença de alterações comportamentais na amostra estudada, considerando que em 59% dos casos estudados de astrocitoma e 93% nos meduloblastomas apresentaram alterações de comportamento

(Hirsch et al.; 1979). A possível explanação para taxas mais elevadas de queixas comportamentais no grupo dos meduloblastomas é, segundo os autores, a administração da radioterapia e seus efeitos deletérios no neurodesenvolvimento infantil. Achados semelhantes são propostos por Rekate et al. (1985), em trabalho que descreve alterações comportamentais de uma amostra de seis crianças com lesões cerebelares (incluindo astrocitoma e meduloblastoma), nomeadamente em termos de introversão e baixa responsividade.

Anos mais tarde, em estudo conduzido por Pollack et al. (1997), considerado um marco na história do estudos sobre a Síndrome da Fossa Posterior, reporta-se o achado de alterações comportamentais (choro incontável) em 8,5% de uma amostra de 142 crianças submetidas à cirurgia de ressecção tumoral, sendo a radioterapia apontada como fator crucial para a emergência de tais alterações.

O tipo de tumor associado ao quadro de Síndrome da Fossa Posterior também sugere que este é um aspecto a ser considerado na análise das alterações comportamentais. Por exemplo, no estudo de Wolfe-Christensen et al. (2007), cujo grupo de análise foram 21 crianças diagnosticadas com meduloblastoma, refere-se comportamento obsessivo-compulsivo, retraimento social, dificuldades de relacionamento interpessoal e problemas internalizantes.

3.2 Papel da substância branca no neurodesenvolvimento - Radioterapia como fator de risco

Uma vez que o cerebelo é uma estrutura crucial na regulação de funções cognitivas, comportamentais e emocionais (Grossauer et al., 2015), a neurocirurgia de ressecção do tumor é elemento de risco para a emergência de alterações de diferentes naturezas (Aarsen et al., 2004; Beebe et al., 2005). Contudo, à semelhança de outros

domínios, a administração de radioterapia no protocolo de tratamento aparece, em amplo número de trabalhos, como fator de risco importante para o surgimento de sequelas comportamentais de longo prazo.

Comparativamente a outras medidas terapêuticas, a radioterapia permanece como estratégia de tratamento mais eficaz em termos de sobrevida, entretanto, é também a estratégia que mais contribui para os déficits cognitivos e comportamentais a longo prazo, uma vez que as repercussões de seu impacto ocorrem de maneira progressiva ao longo dos anos (de Ruiter et al., 2013). No contexto maturacional do sistema nervoso na infância, caracterizado pelo crescimento e desenvolvimento da substância branca neuronal (Short et al., 2013), o efeito da radioterapia é fator de grande impacto nas sequelas observadas nos sobreviventes.

A hipótese explicativa para a associação entre danos à substância branca após tratamento radioterápico e déficits comportamentais e afetivos (e também cognitivos), pode ser atribuída não a perdas progressivas, mas à capacidade reduzida em obter novas informações. Conforme proposto por Palmer (2001), uma vez que a capacidade de adquirir novos conhecimentos depende da integralidade de funções cognitivas elementares, tais como a atenção, velocidade de processamento, memória operacional e coordenação visomotora, as crianças sobreviventes de tumores de fossa posterior, submetidas a tratamento radioterápico, podem apresentar dificuldades acadêmicas e de ajustamento social como resultado distal dos danos nas funções cognitivas elementares supracitadas.

A substância branca neuronal é composta por células gliais as quais oferecem suporte estrutural e fisiológico para o sistema nervoso central, além de formar a bainha de mielina que reveste os axônios e possibilita a conexão entre áreas distintas do cérebro (Harrison, 2015). Tal componente é crucial para a eficiência cognitiva, dado que

aumenta a velocidade da propagação de sinais elétricos ao longo dos axônios. As células gliais no cérebro podem ser especialmente susceptíveis à radiação devido a sua natureza proliferativa, como também devido a sua inclinação à disrupção do ciclo celular (Palmer et al., 2012).

Destarte, alterações no tecido cerebral após tratamento radioterápico podem ser observadas histopatologicamente e incluem atrofia glial, alterações vasculares, desmielinização e necrose de substância branca neuronal (Reddick et al., 2003). Adicionalmente, a radioterapia tem sido apontada como fonte de inibição da neurogênese, notadamente no hipocampo, local reconhecidamente importante para a formação de novos neurônios (Harrison, 2015; Moxon-Emre et al., 2016).

Em contextos saudáveis de maturação, camadas mais densas de mielina, diâmetro axonal ampliado e organização aprimorada dos tratos de substância branca neuronal podem melhorar a transdução de impulsos elétricos nos neurônios, configurando-se enquanto fatores cruciais para o neurodesenvolvimento de funções cognitivas, comportamentais e emocionais (Barnea-Goraly et al., 2005).

Ao longo do desenvolvimento neurotípico, a sofisticação da cognição pode ser atribuída à proliferação sináptica que ocorre nos anos iniciais de maturação e, de maneira mais crítica, ao continuado crescimento, de modo coerente e coordenado - em outras palavras, mais "mielinizado" - da substância branca neuronal, notadamente em regiões pré-frontais, no corpo caloso (região cerebral com maior quantidade de substância branca e responsável pela interligação dos hemisférios cerebrais) e no tálamo (Fryer et al., 2008), cujo padrão interconectivo com o córtex frontal lhe confere importante papel nas funções cognitivas (especialmente atenção, memória e aprendizado), comportamentais e emocionais (Barnea-Goraly et al., 2005).

Múltiplos estudos têm examinado as alterações na substância branca neuronal nos tumores de fossa posterior. De modo geral, os achados convergem para a constatação da correlação positiva existente entre os variados déficits (acadêmicos, rebaixamento dos escores de inteligência e das habilidades sociais) e prejuízos estruturais na substância branca neuronal, comumente presentes após a radioterapia (Mabbott et al., 2005).

O volume reduzido de substância branca neuronal em pacientes submetidos a tratamento radioterápico de meduloblastoma, se comparado ao de grupo controle de sujeitos saudáveis, é o achado mais frequentemente observado (Palmer et al., 2012; Wolfe et al., 2012; Reddick et al., 2005). É interessante apontar que reduções de substância branca neuronal em regiões específicas produzem padrões distintos de déficits.

Enquanto há associação entre a irradiação craniana difusa e declínios progressivos em habilidades acadêmicas, atencionais e sociais (Mabbott et al., 2005), identifica-se anomalias estruturais relacionadas à perda tecidual de substância branca neuronal nas regiões do vérmis e de ambos os hemisférios cerebelares, as quais podem estar correlacionadas a decréscimos significativos em medidas de velocidade de processamento (Aukema et al., 2009), como também a alterações na regulação do afeto e do humor.

Longitudinalmente, estudos apontam a alta frequência de alterações no comportamento em sobreviventes de tumores de fossa posterior submetidos à radioterapia. Por exemplo, no estudo conduzido por Hoppe-Hirsch et al. (1990), encontrou-se que, passados cinco anos do tratamento (neurocirurgia acrescida de quimio e radioterapia), 47% da amostra apresentou algum tipo de alteração no comportamento e, após 10 anos do tratamento, esse índice aumentou para 78% das crianças

participantes do estudo, o que ratifica o efeito deletério e progressivo do tratamento adjuvante dos tumores sobre a substância branca neuronal.

Similarmente aos achados encontrados no grupo dos sobreviventes pediátricos não submetidos à radioterapia, queixas internalizantes surgem como principal achado clínico no grupo de crianças submetidos a esta modalidade de tratamento. Com foco em pacientes diagnosticados com meduloblastoma e submetidos à neurocirurgia de ressecção do tumor acrescida de radioterapia, Ribí et al. (2005) encontraram que aproximadamente 60% da amostra estudada (n=12) apresentou queixas clinicamente significativas de natureza internalizante.

Achados de caráter internalizante semelhantes são discutidos por Cabrera et al. (2016), em estudo no qual 78% da amostra estudada (n=31; as tipologias neoplásicas estudadas foram meningioma e gliomas de alto e baixo graus) com significativas alterações de comportamento - notadamente em termos de comportamento apático - apresentaram correlação estatisticamente significativa com anormalidades no volume de substância branca neuronal dos pacientes estudados.

Entretanto, a correlação entre administração de radioterapia e problemas de comportamento não é uníssona nos estudos. Por exemplo, Holmquist & Scott (2002) encontraram que os problemas de comportamento se dão de maneira indistinta em diferentes tipos de tumor cerebral e modalidades de tratamento. As análises desses estudos apontaram que as alterações comportamentais internalizantes não se mostraram estatisticamente significativas na amostra estudada. Ademais, em avaliação realizada após 18 meses da primeira, foi encontrado que 5.6% da amostra continuou a sinalizar problemas de comportamento. Os autores atentam à hipótese que estratégias de remediação (psicoterapia, por exemplo), podem ter sido elementos atenuantes das dificuldades a longo prazo.

Resultado similares foram reportados por Kieffer et al. (2018), em contraponto a amplo números de trabalhos que assinalam maiores dificuldades comportamentais entre os sobreviventes submetidos à radioterapia. Os autores atentam à hipótese que quadros comórbidos como, por exemplo, mutismo cerebelar e ausência de programas de intervenção aos sobreviventes, podem ser importantes à distinção dos resultados dos grupos clínicos.

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo central investigar os perfis comportamentais de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior. Para tanto, investigou dois grupos clínicos distintos, a saber, meduloblastoma e astrocitoma, cuja diferença essencial, a nível de terapêutica, é a utilização da radioterapia de crânio e neuroeixo associada à neurocirurgia para o primeiro grupo, enquanto o segundo foi exclusivamente submetido à cirurgia para ressecção tumoral.

A hipótese aqui assumida é que o grupo de crianças e adolescentes submetidos à radioterapia apresentaria maior percentual de problemas comportamentais e de competência social, uma vez que tal modalidade de tratamento está diretamente vinculada com o comprometimento da integridade e a redução de volume da substância branca cerebral.

4. Objetivos do Estudo 1

4.1 Geral

Caracterizar os perfis de comportamento e de competência social de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior (meduloblastoma e astrocitoma).

4.2 Específicos

- Descrever a competência social e o perfil de comportamento de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior em função da exposição ou não à radioterapia de crânio e neuroeixo.

- Comparar a competência social e o perfil de comportamento de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior com grupo de sujeitos de desenvolvimento neurotípico.

5. Método do Estudo 1

Inicialmente, cabe ressaltar que a presente dissertação está vinculada à linha de pesquisa “Neuropsicologia do Desenvolvimento e da Aprendizagem e Oncologia Pediátrica”, desenvolvida pelo Laboratório de Pesquisa e Extensão em Neuropsicologia da UFRN (LAPEN-UFRN), configurando-se como aprofundamento de estudos prévios realizados com a mesma população clínica.

5.1 Instituições Participantes

O presente estudo foi realizado em hospitais públicos de referência no tratamento de oncologia pediátrica nas cidade de Natal/RN (Hospital Infantil Varela Santiago e Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer) e João Pessoa/PB (Hospital Napoleão Laureano e Complexo de Pediatria Arlinda Marques), mediante anuência das instituições participantes. A pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética da Universidade Federal do Rio Grande do Norte e da Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer (registros CAAE 31266814.6.0000.5537, parecer nº 810.767, 03/09/2014 e CAAE 31266814.6.3001.5293, parecer nº 861.284, de 03/11/2014) em consonância com a Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

5.2 Participantes

Mediante consulta a prontuários médicos e recrutamento ambulatorial nas instituições participantes da pesquisa, foram identificadas 217 crianças e adolescentes com registro de diagnóstico de tumores cerebrais. Com base nesta lista de pacientes, elencou-se os seguintes critérios de inclusão para selecionar os participantes do estudo:

1) diagnóstico de tumor de fossa posterior localizado no cerebelo e/ou IV ventrículo; 2) submissão a protocolo de tratamento padrão para tumores de fossa posterior (neurocirurgia, nos casos de tumores de curso benigno, e neurocirurgia acrescida de quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal, nos casos dos tumores de natureza maligna); 3) idades entre seis e 16 anos no momento do recrutamento; 4) consentimento dos pais ou responsáveis mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de exclusão foram: 1) diagnóstico de tumor em outras regiões cerebrais que não a fossa posterior; 2) presença de alterações neurológicas que impedissem a aplicação de instrumentos de avaliação empregados na pesquisa; 3) idade inferior a seis anos ou superior a 16 anos no momento da avaliação; 4) presença de alterações visuais ou auditivas não corrigidas; 5) presença de comorbidades neurológicas ou psiquiátricas; 6) não consentimento, por parte dos pais ou responsáveis ou mesmo do próprio sujeito, da participação da criança ou adolescente no estudo.

Necessário se faz salientar que o limitado número de participantes se respalda pela gravidade clínica dos quadros e pelas elevadas taxas de mortalidade, bem como pela alta prevalência de sequelas neurológicas as quais inviabilizaram a inclusão de todas as crianças e adolescentes aptas a participar deste estudo. Outra dificuldade encontrada no recrutamento de participantes se deu pela inviabilidade de estabelecer contato com os pais ou responsáveis devido à desatualização do cadastro nos hospitais em que as crianças e adolescentes realizaram tratamento, bem como pelo elevado número de sujeitos procedentes de municípios interioranos.

Dos 217 potenciais participantes da pesquisa, foram excluídos do estudo, com base nos critérios de exclusão supracitados, os seguintes sujeitos: 1) 94 possuíam diagnóstico de tumores de sistema nervoso central em outras localidades; 2) cinco ainda

estavam em tratamento no momento do diagnóstico; 3) em 14 sujeitos foi identificada presença de metástase, recidivas ou sequelas graves; 4) em quatro sujeitos identificou-se a presença de comorbidade psiquiátrica ou neurológica; 5) 16 sujeitos não cumpriram os critérios de idade; 6) 16 não foram localizados; 7) 31 sujeitos vieram a óbito.

Das 37 crianças e adolescentes participantes do projeto de pesquisa “Neuropsicologia do Desenvolvimento e da Aprendizagem e Oncologia Pediátrica”, foram excluídos deste estudo 19 sujeitos, devido à ausência ou incorreções no preenchimento do *Child Behavior Checklist* (CBCL), instrumento aplicado para mensuração da dimensão comportamental e de competência social dos participantes.

Em seguida, as crianças e adolescentes do grupo clínico foram subdivididas em dois grupos: G1) Oito crianças e adolescentes com tumores de prognóstico favorável e curso predominantemente benigno e, portanto, submetidos somente à neurocirurgia como protocolo de tratamento; G2) 10 crianças e adolescentes com tumores malignos submetidos, além da neurocirurgia, a terapias de tratamento adjuvantes (quimioterapia sistêmica e/ou radioterapia crânio-espinhal, com dose total de aproximadamente 54 a 56 Gy). A tabela 1 apresenta as características clínicas e sociodemográficas dos participantes da pesquisa.

Tabela 1 - Características Clínicas e sociodemográficas dos Grupos G1 e G2

Modalidade de Tratamento	n	Sexo Masculino
G1	8 (44,4%)	5 (62,5%)
G2	10 (55,5%)	6 (60%)

Esclarece-se que o baixo número de participantes se justifica pela gravidade dos quadros clínicos e pelas taxas elevadas de mortalidade associadas, como também pela constatação da presença de significativas sequelas neurológicas que inviabilizaram a inclusão na pesquisa de grande números de crianças e adolescentes.

O terceiro (n=8) e quarto (n=11) grupos do estudo foi composto por crianças e adolescentes saudáveis, sem histórico de alterações psiquiátricas ou neurológicas e/ou problemas de visão e/ou audição não corrigidos, pareados 1:1 com os participantes dos grupos clínicos, de acordo com o sexo, idade, tipo de escola (pública ou privada) e nível socioeconômico. O delineamento deste pareamento se justifica pela intenção de minimizar a interferência de variáveis envolvendo a qualidade da escolarização, estimulação materna, nível socioeconômico, fatores os quais reconhecidamente influenciam o neurodesenvolvimento.

Os critérios de inclusão destes grupos foram: 1) preenchimento dos critérios sociodemográficos (idade, sexo, tipo de escola e nível socioeconômico) para pareamento 1:1 com os participantes dos grupos clínicos; 2) inexistência de alterações neurológicas, psiquiátricas, transtornos ou dificuldades de aprendizagem; 3) ausência de problemas de visão e/ou audição não corrigidos e; 4) assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por parte de pais ou responsáveis para consentimento da participação da criança ou adolescente na pesquisa.

Os critérios de exclusão foram compostos pelos seguintes critérios: 1) presença de alterações neurológicas, psiquiátricas, transtornos ou dificuldades de aprendizagem; 2) presença de problemas de visão e/ou audição não corrigidos e; 3) não consentimento da participação da criança ou adolescente por parte de pais ou responsáveis.

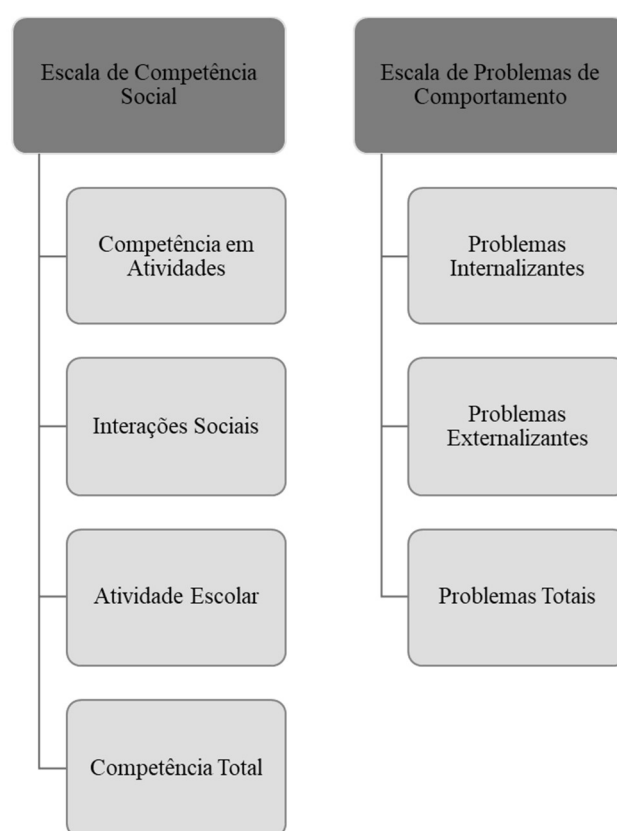
5.3 Procedimento de coleta de dados

Para alcance dos objetivos deste estudo, utilizou-se como procedimento de coleta de dados a aplicação do instrumento *Child Behavior Checklist* (CBCL), o qual foi preenchido pelos pais ou responsáveis dos participantes dos grupos em uma sessão

individual, com aproximadamente 30 minutos de duração. A avaliação foi realizada nas instituições de saúde de vinculação do participante, nas escolas ou em clínica particular.

O CBCL (Achenbach, 2001) é um instrumento integrante do Sistema Achenbach de Avaliação Baseada em Evidências (do inglês, “Achenbach System of Empirically Based Assessment” - ASEBA), destinado à avaliação de problemas comportamentais, emocionais e de funcionamento adaptativo de crianças e adolescentes na faixa de idade entre seis e 18 anos (Achenbach, 2015). É referenciado como o sistema de avaliação psicológica mais utilizado no mundo, traduzido para mais de 70 idiomas (Achenbach & Rescola, 2007) e aplicado em diferentes culturas (Achenbach & Rescola, 2004). As escalas e dimensões que compõem o instrumento estão resumidas na figura 1.

Figura 1 - Escalas e dimensões avaliativas do CBCL



O preenchimento do questionário é realizado por pais ou principais cuidadores, este é composto por um total de 120 itens, sendo os sete primeiros destinados à avaliação da competência social da criança ou adolescente, considerando para tanto a sua participação em atividades esportivas, passatempos, jogos, entre outros; participação em organizações sociais (tais como clubes e grupos); e trabalhos desempenhados pela criança ou adolescente. Para todos esses itens iniciais, é solicitado que o respondente

compare o desempenho da criança ou adolescente em relação a outros de mesma idade, assim como destacar o tempo dedicado à cada tarefa.

Em linhas gerais, a competência social diz respeito à habilidade de alcançar metas pessoais em interações sociais e, simultaneamente, manter relacionamentos positivos com outros indivíduos, de forma consistente ao longo do tempo e em variadas situações. É uma competência que depende das habilidades de cognição social e regulação emocional, necessárias para o engajamento em comportamentos apropriados em diferentes contextos (Yeates et al., 2007). Trata-se de um construto desenvolvimental, o qual é influenciado por fatores intrapessoais e sociais (Hocking et al., 2015).

Cada escala avaliativa da competência social (Escala de Competência em Atividades, Escala de Competência em Interações Sociais, Escala de Competência em Atividades Escolares e Competência Total, sendo esta última o resultado do somatório dividido pela média comparativa a dados normativos das três escalas anteriores) possui pontuações que refletem o número de itens presentes na vida da criança. Quanto mais atividades a criança estiver envolvida, maior será sua pontuação e, portanto, melhor será seu desempenho em relação à média. Ainda que a criança/adolescente receba pontuações na média nas três escalas que compõem a Escala de Competência Total, a soma delas pode resultar em índice abaixo da média normativa e classificar a criança na faixa limítrofe ou clínica (Achenbach & Rescorla, 2001).

Os demais 113 itens do CBCL compõem a segunda escala do instrumento, a qual é destinada à avaliação do perfil comportamental relativo aos últimos seis meses, e se subdivide em duas, a Escala de Problemas de Comportamento Internalizante e a Escala de Problemas de Comportamento Externalizante. Estas são respondidas através de escala do tipo *lickert* cujas assertivas correspondem a 0 (quando a assertiva “não é

verdadeira”), 1 (quando a afirmação é “um pouco verdadeira ou algumas vezes verdadeira”) e 3 (quando a afirmação é “muito verdadeira ou frequentemente verdadeira”). Exemplos de assertivas são: “comporta-se de maneira muito infantil para sua idade”, “chora muito”, “é desobediente em casa”, “é desatento(a) ou distrai-se facilmente”.

O CBCL condensa os problemas de comportamento em oito síndromes, das quais três compõem a Escala de Problemas Internalizantes (ansiedade/depressão, retraimento/depressão, queixas somáticas) e duas escalas compõem a Escala de Problemas Externalizante (comportamento de violação a regras e comportamento agressivo). Os problemas comportamentais podem ser avaliados, ainda, à luz de três síndromes adicionais, a saber, problemas com o contato social, problemas com o pensamento e problemas com a atenção. As pontuações obtidas nas escalas internalizantes, externalizantes e as três síndromes adicionais resultam no cômputo da Escala de Problemas Totais. À semelhança da Escala de Competência Social, ainda que a criança/adolescente receba pontuações na média para as queixas internalizantes ou externalizantes, o somatório delas pode resultar em índice abaixo da média normativa na escala total (Achenbach & Rescorla, 2001).

As respostas são computadas através de software destinado à contagem da pontuação bruta e conversão desta em escores Z, fornecendo classificação correspondente aos escores em termos de competência social, funcionamento adaptativo e comportamentos internalizantes e externalizantes. Na escala das síndromes individuais são classificadas como Normal as pontuações abaixo de 65 pontos; Limítrofe, quando são obtidas pontuações entre 65 e 69 pontos; e Clínica, quando as pontuações superam os 69 pontos. Na soma total dos problemas de comportamento e das escalas de Problemas de Comportamento Internalizante e Externalizante são classificadas como

Clínica as pontuações acima dos 63 pontos; faixa de classificação Normal as pontuações situadas abaixo dos 60 pontos e; Limítrofe, as pontuações obtidas no intervalo de 60 a 63 pontos.

Quanto à Escala de Competência Social, baixos escores refletem pior competência social da criança. Assim, nas escalas de Competência em Atividades, de Interações Sociais e de Desempenho Acadêmico, os escores menores que 31 pontos classificam a criança na faixa Clínica; de 31 a 35 pontos, na faixa de classificação Limítrofe; e escores acima dos 35 pontos na faixa de normalidade. Na Escala de Competência Social Total, os escores situados no intervalo de 37 a 40 pontos classificam a criança na faixa Limítrofe, enquanto que pontuações acima dos 40 pontos e abaixo dos 37 pontos classificam a criança na faixa Normal e Clínica, respectivamente.

5.4 Procedimento de análise de dados

O desempenho dos participantes dos grupos clínicos e controle foram corrigidos conforme diretrizes dos respectivos manuais técnicos. As respostas do CBCL foram computadas por meio do software *Assesment Data Manager* (ADM). Na análise dos resultados foram obtidas as frequências de comportamentos em três faixas de classificação: Limítrofe, Clínica e Normal. Entretanto, dado que o objetivo do presente estudo foi o de sinalizar a presença de desvios do comportamento em relação aos dados normativos e ao grupo controle (e não o de diagnosticar quadros clínicos), as categorias Limítrofe e Clínica foram agrupadas, configurando, assim, duas faixas de classificação: Normal e Alterado. Este desenho metodológico se respalda nas diretrizes contidas no manual do referido instrumento, na assertiva que em sendo o objetivo dicotomizar o

desempenho entre normal e alterado, as classificações Limítrofe e Clínica podem ser agrupadas (Achenbach & Rescola, 2004).

As seis escalas do CBCL foram elaboradas a partir dos critérios diagnósticos do IV Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV). Porém, não foram utilizadas no presente estudo devido à defasagem deste manual.

A comparação da proporção de participantes dos grupos clínicos com problemas de comportamento e de competência social e participantes do grupo controle foi realizada por meio do Teste Qui-quadrado de Pearson, adotando-se o valor $p < 0,05$ como parâmetro de rejeição da hipótese nula. Trata-se de teste estatístico aplicado a dados categóricos para avaliar se há independência ou alguma relação entre as variáveis que compõem o estudo.

6. Resultados do Estudo 1

6.1 Análise estatística descritiva

Conforme mencionado anteriormente, das 18 crianças integrantes do grupo clínico, oito integraram o G1, composto por crianças e adolescentes submetidos a tratamento exclusivamente neurocirúrgico (44,4% da amostra), enquanto que 10 crianças compuseram o G2, constituído por crianças e adolescentes submetidos, além da neurocirurgia, a protocolo de tratamento complementar (quimioterapia e radioterapia),

compondo, assim, 55,6% da amostra. 61,1% da amostra foi do sexo masculino (11 sujeitos).

6.2 Competência Social

Das quatro escalas destinadas à avaliação da competência social (*Escala de Competência em Atividades*, *Escala de Interações Sociais*, *Escala de Atividade Escolar* e *Escala de Competência Total*), identificou-se que ambos os grupos clínicos se situaram em faixa de classificação normal e alterado em iguais proporções na *Escala de Competência em Atividades* e na *Escala de Atividade Escolar*. Relativo às escalas de *Escala de Interações Sociais* e *Competência Total* (conforme demonstrado na tabela 2), a amostra demonstrou, em ambas escalas, a proporção de distribuição de 77,8% da amostra situada na faixa de classificação alterado. Os resultados nas referidas escalas dos grupos controle são descritos na tabela 3.

Tabela 2 - Descrição da Escala de Competência Social dos grupos clínicos G1 e G2

Escala de Competência Social	Normal		Alterado	
	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Competência em Atividades	9	50%	9	50%
Interações Sociais	14	77,8%	4	22,2%
Atividade Escolar	9	50%	9	50%
Competência Total	4	22,2%	14	77,8%

Tabela 3 - Descrição da Escala de Competência Social dos grupos controle G3 e G4

Escala de Competência Social	Normal		Alterado	
	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Competência em	15	83,3%	3	16,7%

Atividades				
Interações Sociais	16	88,9%	2	11,1%
Atividade Escolar	18	100%	0	-
Competência Total	15	83,3%	3	16,7%

Dadas as importantes diferenças dos grupos clínicos estudados em função da modalidade de tratamento administrado, à natureza distinta da lesão provocada pelo tumor e seus tratamentos e suas distinções em termos de impactos no neurodesenvolvimento, análises estatísticas descritivas no interior de cada grupo foram realizadas.

Os resultados obtidos pelo G1 revelaram que, nas quatro escalas de avaliação da dimensão de Competência Social, a maioria da amostra se situou na faixa de classificação normal, à exceção da Escala de Competência Total, conforme discriminado na tabela 4.

Tabela 4 - Descrição da Escala de Competência Social do G1

Escala de Competência Social	Normal		Alterado	
	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Competência em Atividades	6	75%	2	25%
Interações Sociais	8	100%	0	0%
Atividade Escolar	6	75%	2	25%
Competência Total	3	37,5%	5	62,5%

Conforme diretriz do Manual do CBCL, ainda que a criança/adolescente receba pontuações consideradas na média normativa à sua faixa de idade nas três escalas que compõem a Escala de Competência Total, o somatório delas pode resultar em índice abaixo da média, o que sinaliza alteração na competência social.

Padrão inverso foi encontrado no G2, uma vez que se situou na faixa de classificação alterada nas escalas de *Competência em Atividades*, *Atividade Escolar* e *Competência em Interações Sociais*. A exceção foi na *Escala de Competência Social*, onde a maior parte da amostra se situou na faixa de classificação normal (tabela 5).

Tabela 5 - Descrição da Escala de Competência Social do G2

Escala de Competência Social	Normal		Alterado	
	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Competência em Atividades	3	30%	7	70%
Interações Sociais	6	60%	4	40%
Atividade Escolar	3	30%	7	70%
Competência Total	1	10%	9	90%

6.3 Perfil comportamental

Os resultados apontaram que 72,2% da amostra se situou na faixa de classificação alterada na *Escala de Problemas Internalizantes*, enquanto que, na *Escala de Problemas Externalizantes*, a maior parte da amostra se situou na faixa normal de classificação. Na *Escala de Problemas Totais*, 3/5 da amostra se situou na faixa alterada de classificação, conforme demonstrado na tabela 6. Os resultados nas referidas escalas dos grupos controle são descritos na tabela 7.

Tabela 6 - Descrição geral da Escala de Problemas de Comportamento dos grupos clínicos G1 e G2

Escala de Problemas de Comportamento	Normal		Alterado	
	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Problemas Internalizantes	5	27,8%	13	72,2%
Problemas Externalizantes	15	83,3%	3	16,7%
Problemas Totais	7	38,9%	11	61,1%

Tabela 7 - Descrição geral da Escala de Problemas de Comportamento dos grupos controle G3 e G4

Escala de Problemas de Comportamento	Normal		Alterado	
	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Problemas Internalizantes	13	72,2%	5	27,8%
Problemas Externalizantes	15	83,3%	3	16,7%
Problemas Totais	16	88,9%	2	11,1%

Nesta dimensão, o grupo clínico submetido somente à neurocirurgia apresentou prevalência de queixas internalizantes, padrão oposto ao encontrado na *Escala de Problemas Externalizantes*. Na Escala de Problemas Totais, a amostra foi repartida em iguais proporções (50% na faixa normal e 50% na faixa alterada), conforme descrição na tabela 8.

Tabela 8 - Descrição da Escala de Problemas de Comportamento do G1

Escala de Problemas de Comportamento	Normal		Alterado	
	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Problemas Internalizantes	2	25%	6	75%
Problemas Externalizantes	7	87,5%	1	12,5%
Problemas Totais	4	50%	4	50%

Quanto ao G2, em ambas as escalas de *Problemas Internalizantes* e de *Problemas Totais*, foi encontrado que a maioria das crianças submetidas à quimioterapia e radioterapia se situou na faixa de classificação alterada. Similarmente ao G1, este grupo se situou na faixa *Normal* de classificação na *Escala de Problemas Externalizantes* (tabela 9).

Tabela 9 - Descrição da Escala de Problemas de Comportamento do G2

Escala de Problemas de Comportamento	Normal		Alterado	
	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Problemas Internalizantes	3	30%	7	70%

Problemas Externalizantes	8	80%	2	20%
Problemas Totais	3	30%	7	70%

Os perfis de distribuição das síndromes comportamentais de ambos grupos clínicos são descritos na tabela 10 e dos grupos controle na tabela 11.

Tabela 10 - Descrição da Escala das *Síndromes Comportamentais* dos grupos clínicos G1 e G2

Escala das Síndromes Comportamentais	Normal		Alterado	
	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Ansiedade/depressão	11	61,1%	7	38,9%
Retraimento/depressão	10	55,6%	8	44,4%
Queixas somáticas	14	77,8%	4	22,2%
Problemas com o contato social	11	61,1%	7	38,9%
Problemas com o pensamento	15	83,3%	3	16,7%
Problemas com a atenção	11	61,1%	7	38,9%
Comportamento de violação a regras	18	100%	0	-
Comportamento agressivo	15	83,3%	3	16,7%

Tabela 11 - Descrição da Escala das *Síndromes Comportamentais* dos grupos controle G3 e G4

Escala das Síndromes Comportamentais	Normal		Alterado	
	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Ansiedade/depressão	13	72,2%	5	27,8%
Retraimento/depressão	17	94,4%	1	5,6%
Queixas somáticas	17	94,4%	1	5,6%
Problemas com o contato social	18	100%	0	-
Problemas com o pensamento	17	94,4%	1	5,6%
Problemas com a atenção	17	94,4%	1	5,6%
Comportamento de violação a regras	18	100%	0	-
Comportamento	17	94,4%	1	5,6%

agressivo

O G1, na escala das síndromes, apresentou tendência a receber a classificação *Normal* para a maioria das síndromes avaliadas, à exceção das escalas de *Ansiedade/depressão* e *Retraimento/depressão*, conforme descrição da tabela 12.

Tabela 12 - Descrição da *Escala das Síndromes Comportamentais* do G1

Escala das Síndromes Comportamentais	Normal		Alterado	
	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Ansiedade/depressão	4	50%	4	50%
Retraimento/depressão	4	50%	4	50%
Queixas somáticas	6	75%	2	25%
Problemas com o contato social	7	87,5%	1	12,5%
Problemas com o pensamento	7	87,5%	1	12,5%
Problemas com a atenção	7	87,5%	1	12,5%
Comportamento de violação a regras	8	100%	0	-
Comportamento agressivo	7	87,5%	1	12,5%

Padrões similares aos encontrados no G1 foram encontrados no G2 nesta escala, dado que, para a maioria das escalas, os resultados apontaram maior frequência da faixa da classificação *Normal*, à exceção das escalas *Problemas com o Contato Social* e *Problemas com a Atenção* (tabela 13).

Tabela 13 - Descrição geral da *Escala das Síndromes Comportamentais* do G2

Escala das Síndromes Comportamentais	Normal		Alterado	
	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>
Ansiedade/depressão	7	70%	3	30%
Retraimento/depressão	6	60%	4	40%
Queixas somáticas	8	80%	2	20%
Problemas com o contato social	4	40%	6	60%
Problemas com o	8	80%	2	20%

pensamento				
Problemas com a atenção	4	40%	6	60%
Comportamento de violação a regras	10	100%	0	-
Comportamento agressivo	8	80%	2	20%

Posteriormente, foi realizada análise descritiva multidimensional do tipo *cluster* a partir das categorias nominais referentes ao tipo de tratamento ao qual a criança foi submetida e às escalas de Competência Social e de Problemas de Comportamento do CBCL, tendo sido inclusas, para esta análise, as crianças do grupo controle (grupos G3 e G4). A partir disso, obteve-se a partição da amostra em dois grupos, sem perdas, cujas medidas de coesão e separação foram consideradas satisfatórias, conforme demonstrado na figura 2. Ambos os *clusters* resultantes da análise tenderam à distribuição homogênea, conforme descrito na tabela 14. O grau de importância de cada preditor de cada variável é apresentado na figura 3.

Figura 2 - Qualidade da análise de *cluster*

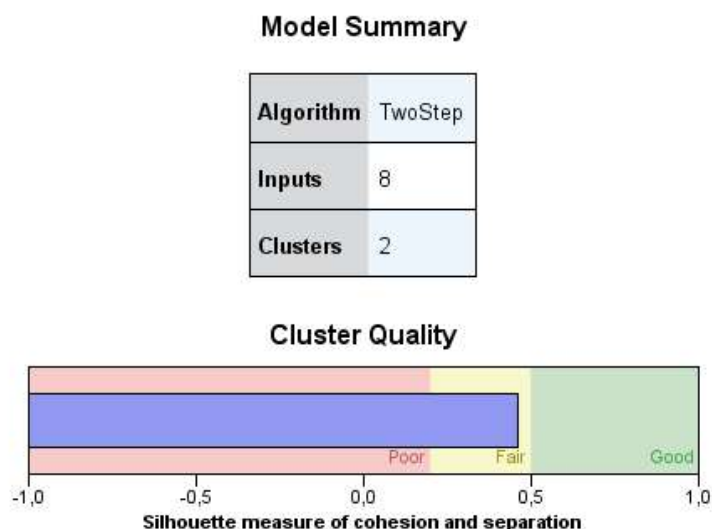


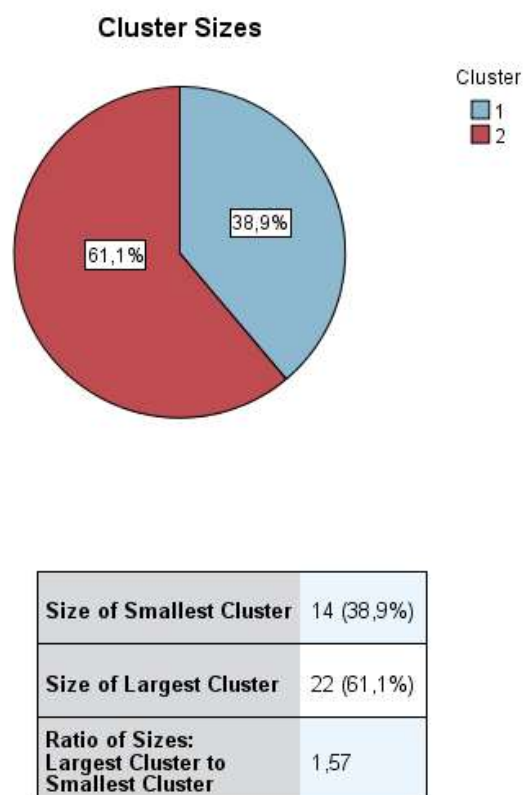
Figura 3 - Tamanho dos *clusters*

Tabela 14 - Caracterização dos dois grupos obtidos após submissão dos dados à análise do tipo *Cluster*

Característica	Cluster 1 61,1% (n=22)	Cluster 2 38,9% (n=14)
Escala de Competência Total	81,1% Normal	92,9% Alterado
Escala de Atividade Escolar	100% Normal	64,3% Alterado
Tipo de Tratamento ao qual a criança foi submetida	40,9% Grupo Controle	71,4% Neurocirurgia, quimioterapia e radioterapia
Problemas Totais	90,9% Normal	78,6% Alterado
Competência em Atividades	90,9% Normal	71,4% Alterado
Problemas Internalizantes	68,2% Normal	78,6% Alterado
Problemas Externalizantes	95,5% Normal	78,6% Normal

a *Escala de Competência Total*, conforme descrito na tabela 15. Para o G2, também foi encontrada correlação estatisticamente significativa na referida dimensão, como também na *Escala de Competência em Atividades* e na *Escala de Atividade Escolar*.

Tabela 15 - Correlação entre Tipo de tratamento e os resultados das crianças dos grupos clínicos e grupo controle na Escala de Competência Social

Escala de Competência Social	G1 x G3		G2 x G4	
	<i>Pearson</i>	<i>Significância</i>	<i>Pearson</i>	<i>Significância</i>
Competência em Atividades	,410	,522	5,051	,025
Interações Sociais	-	-	,952	,329
Atividade Escolar	2,286	,131	10,769	,001
Competência Total	7,273	,007	7,500	,006

Nota = Valores em negrito sinalizam os domínios em que foi encontrada discrepância estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os grupos de participantes em função da variável *Tipo de Tratamento*.

6.5 Perfil comportamental

Na Escala de Problemas de Comportamento, as comparações entre os grupos clínicos e o grupo controle revelaram diferenças estatisticamente significativas na Escala de Problemas Totais para ambos os grupos clínicos. Para o grupo G2, entretanto, houve também correlação estatisticamente significativa na Escala de Problemas Internalizantes, conforme descrito na tabela 16.

Tabela 16 - Correlação entre Tipo de tratamento e os resultados das crianças dos grupos clínicos e grupo controle na Escala de Problemas de Comportamento

Escala de Problemas de	G1 x G3	G2 x G4
-------------------------------	----------------	----------------

Comportamento	<i>Pearson Chi-Square</i>	<i>Significância</i>	<i>Pearson Chi-Square</i>	<i>Significância</i>
Problemas Internalizantes	2,286	,131	5,051	,025
Problemas Externalizantes	1,067	,302	,392	,531
Problemas Totais	5,333	,021	5,051	,025

Nota = Valores em negrito sinalizam os domínios em que foi encontrada discrepância estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os grupos de participantes em função da variável *Tipo de Tratamento*.

7. Discussão do Estudo 1

O presente estudo teve por objetivo caracterizar o perfil de comportamento e de competência social, através da avaliação feita por pais e cuidadores, de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior com idades entre seis e 16 anos, bem como de grupo constituído por crianças e adolescentes com desenvolvimento típico pareadas em relação ao grupo clínico em função das variáveis sexo, idade e tipo de escola.

Em conformidade com estudos prévios (Fuemmeler, Elkinb & Mullins, 2002; Aarsen et al., 2004; Mabbott et al., 2005; Shah et al., 2015; Cabrera et al., 2016), os dados descritivos indicaram maior prevalência de problemas de comportamento de

natureza internalizante e de competência social total em ambos grupos clínicos estudados, dados, portanto, consistentes com a literatura, no que tange à constatação de que o impacto do câncer sobre o comportamento se dá de maneira indistinta nas diferentes tipologias neoplásicas de tumores de fossa posterior (Holmquist & Scott, 2002).

Das crianças submetidas somente a tratamento neurocirúrgico (G1), 75% da amostra estudada apresentou problemas internalizantes e, no caso das crianças submetidas à neurocirurgia acrescida de quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio espinhal (G2), 70% da amostra apresentou prevalência nesse domínio. Dentre as crianças submetidas a tratamento adjuvante (G2), observou-se que a incidência de problemas totais (isto é, a soma de queixas internalizantes e externalizantes, acrescidas das medidas de problemas com o contato social, problemas com o pensamento e problemas com a atenção) atingiu 70% da amostra, enquanto que, no grupo submetido somente à neurocirurgia (G1), a incidência foi de 50% da amostra.

A análise estatística descritiva multidimensional do tipo *cluster* ofereceu importantes direcionamentos no que diz respeito à partição da amostra em função da variável clínica *Tipo de Tratamento* e as variáveis *Competência Social* e *Problemas de Comportamento*. Os dois grupos oriundos desta análise foram segmentados, com maior força, pelo preditor *Competência Social*, seguido pelas variáveis *Atividade Escolar*, *Tipo de Tratamento*, e os escores em *Problemas Totais*, *Competência em Atividades*, *Problemas Internalizantes*, *Problemas Externalizantes* e, por último, pela variável *Competência em Interações Sociais*.

Enquanto o *cluster* 1 correspondeu a 61,1% da amostra e aglomerou a faixa de classificação *Normal* em todas as escalas supracitadas, o *cluster* 2 foi formado, majoritariamente (71,4%), pelo grupo clínico submetido à neurocirurgia acrescida de

protocolo complementar de tratamento e aglomerou a faixa de classificação *Clínica* nas referidas medidas, à exceção das escalas de *Problemas Externalizantes* (78,6% Normal) e de *Interações Sociais* (71,4% Normal).

As análises estatísticas inferenciais demonstraram que, dentre as variáveis mencionadas, a *Escala de Competência Social* apontou a presença de correlações estatisticamente significativas para ambos grupos clínicos, contudo, revelaram que o grupo submetido à quimioterapia e à radioterapia apresentaram, nas medidas de *Competência em Atividades* e *Atividade Escolar*, alterações estatisticamente significativas em adição à alteração mencionada anteriormente. Relativo aos problemas de comportamento, de maneira similar, foi encontrado que, enquanto foi encontrada correlação entre *Tipo de Tratamento* e a *Escala de Problemas Totais* no G1, foi encontrada correlação nesta medida no grupo G2, mas também na *Escala de Problemas Internalizantes*.

Queixas de natureza internalizante são, em amplo número de trabalhos, o achado mais frequentemente reportado entre os sobreviventes pediátricos de tumores cerebrais e, de modo especial, os do tipo de fossa posterior (Levisohn et al., 2000; Beebe et al., 2001; Fuemmeler, Elkinb & Mullins, 2002; Mabbott et al., 2005; Ribi et al., 2005; Wolfe-Christensen et al., 2007; Catsman-Berrevoets & Aarsen, 2010; Shah et al., 2015; Cabrera et al., 2016). As hipóteses explicativas para tal fenômeno recaem em variados mecanismos, sendo os mais robustos a mediação cerebelar em funções cognitivas, comportamentais e emocionais e o impacto da radioterapia sobre a integridade e o volume da substância branca neuronal em contexto maturacional.

Os dados revelaram que as principais dificuldades enfrentadas pelos sobreviventes pediátricos de tumores de fossa posterior foram nas áreas de depressão, ansiedade, problemas atencionais e dificuldades com o contato social, achado

condizente com estudos prévios (Schultz et al., 2017). Tais dificuldades sinalizam para problemas internalizantes, (Levisohn et al., 2000; Mabbott et al., 2005; Wolfe-Christensen et al., 2007; Catsman-Berrevoets & Aarsen, 2010; Shah et al., 2015; Cabrera et al., 2016) e que podem acarretar em significativas dificuldades para os sobreviventes.

O grupo de sobreviventes pediátricos de tumores cerebrais permanece, comparativamente a outros tipos de neoplasias, como o grupo mais susceptível a apresentar alterações de comportamento (Hardy et al., 2010; Pastore et al., 2013; Fidler et al., 2015). Os resultados evidenciados neste estudo reforçam a hipótese da mediação cerebelar em funções não motoras e que disfunções nessa estrutura, consequência comum nos quadros de TFP, influenciam no surgimento de quadros clínicos após o tratamento, tais como a Síndrome Cognitivo Afetiva do Cerebelo e a Síndrome da Fossa Posterior (Schmahmann & Sherman, 1998; Wells, 2008). Conforme demonstrado neste estudo, as crianças e adolescentes dos grupos clínicos apresentaram significativa prevalência de alterações internalizantes, achado condizente com as características clínicas presentes nas referidas síndromes.

No passado, acreditava-se que os déficits observados após o tratamento dos TFP eram decorrentes dos efeitos deletérios da radioterapia nas regiões supratentoriais, reconhecidamente implicadas no processamento cognitivo (Cantelmi, Schweizer & Cusimano, 2008). Embora tal noção tenha contribuído para o desenvolvimento de técnicas de tratamento mais acuradas, observou-se que os pacientes - mesmo aqueles não submetidos a tratamento radioterápico - apresentavam importantes alterações na cognição e no comportamento. Assim, cresceu o corpo de evidências neuroanatômicas e de neuroimagem as quais demandaram um novo paradigma explicativo para as sequelas observadas nos sobreviventes, de modo que o corpo de evidências quanto à mediação

cerebelar em funções não motoras tem se tornado cada vez mais robusto (Cantelmi, Schweizer & Cusimano, 2008).

O entendimento que o cerebelo é uma estrutura importante para o desenvolvimento e funcionamento das funções cognitivas, afetivas e comportamentais é fenômeno recente na literatura. Sobretudo devido à hegemonia do paradigma da medicina quanto ao papel cerebelar em funções motoras, as sequelas de natureza não motora observadas nos sobreviventes de TFPs permaneceram durante vários anos negligenciadas (Cantelmi, Schweizer & Cusimano, 2008).

De modo geral, as evidências neuroanatômicas e de neuroimagem recaem na proposição que disfunções das conexões anatômicas córtico-ponto-cerebelares e cerebelo-tálamo-córtex seriam as responsáveis pelos déficits neuropsicológicos e afetivos observados (Schmahmann & Sherman, 1998). Quanto às evidências clínicas, as alterações afetivas são caracterizadas pelo comportamento inapropriado e desinibido, oscilação do humor, embotamento afetivo, traços obsessivo-compulsivos e pensamento psicótico (Wolf, 2009).

Dessa maneira, compreende-se que patologias cerebelares influenciam de maneira importante no surgimento de alterações cognitivas, mas também comportamentais (Grossauer et al., 2015). Conforme elucidado no presente estudo, a presença de problemas de comportamento em ambos os grupos clínicos endossa a proposição de que o cerebelo é um órgão cujo papel extrapola a mediação motora, sendo implicado de maneira importante na regulação do comportamento e, de acordo com a literatura e com os dados do presente estudo, em especial, na emergência de problemas do tipo internalizante (Riva e Giorgi, 2000; Schmahmann, 2010; Schultz et al, 2017).

Conforme explicitado anteriormente, ambos os grupos clínicos apresentaram importantes problemas de comportamento. No entanto, o grupo submetido a protocolo adjuvante de tratamento apresentou índices mais elevados na *Escala de Problemas Totais*, comparativamente ao grupo clínico submetido à neurocirurgia como única modalidade de tratamento. Este achado é condizente com a literatura no que diz respeito à maior ocorrência de alterações no grupo de pacientes pediátricos submetidos à radioterapia (de Ruiter et al., 2013) e corrobora a hipótese dos efeitos deletérios progressivos sobre a substância branca neuronal, decorrentes da radioterapia que, similarmente a outros domínios, também acarreta alterações comportamentais de modo proeminente.

Evidências sugerem que esse grupo de sobreviventes demonstra maior susceptibilidade ao surgimento de alterações de comportamento, nomeadamente, problemas com o contato social, comportamento retraído, problemas de pensamento, problemas com o contato social e de atenção (Ribi et al., 2005; Chevignard, 2016). Achados similares foram encontrados no presente estudo, dado que o grupo das crianças e adolescentes submetidos à radioterapia apresentaram queixas mais frequentes de problemas com o contato social e problemas de atenção, comparativamente ao grupo de sobreviventes submetidos somente à neurocirurgia e ao grupo das crianças saudáveis. Estudos sugerem que pacientes pediátricos sobreviventes de neoplasias no sistema nervoso central são caracterizadas, sobretudo, por comportamento retraído (Shah et al., 2015; Cabrera et al., 2016).

Quanto às síndromes comportamentais mais prevalentes entre os sobreviventes de tumores cerebrais, a literatura aponta que depressão e ansiedade são as síndromes psiquiátricas mais comuns (Schultz et al., 2007; Shah et al., 2015; Roddy & Mueller, 2016), achado condizente ao que foi encontrado no presente estudo, especialmente no

grupo de crianças submetidas à neurocirurgia de ressecção como única modalidade de tratamento (Starkweather et al., 2011). Em contrapartida, as crianças submetidas a tratamento quimioterápico e radioterápico como protocolo adjuvante apresentaram com maior frequência problemas com o contato social e com a atenção, achado que vai na mesma direção daquela apontada por estudos prévios, notadamente no que diz respeito à sinalização de que tais crianças encontram mais dificuldades de socialização com pares e evitam o contato social (Hirsch et al., 1979; Riva & Giorgi, 2000; Wolfe-Christensen et al., 2007; Roddy & Mueller, 2016).

Conforme comentários anteriores, os resultados apontaram que as alterações de comportamento se mostraram acima da média normativa (classificação Alterado) nas medidas de *Ansiedade/depressão*, *Retraimento/depressão*, *Problemas com o contato social* e *Problemas com a Atenção*. Com base nesses resultados, é possível argumentar que a prevalência encontrada nesse estudo reflete que as crianças avaliadas apresentam taxas acima da média esperada para a faixa de idade nos referidos domínios, à semelhança do que foi reportado em estudo anterior (Brinkman et al., 2012). Se tomados como parâmetro os dados oriundos do grupo controle e dos dados normativos do CBCL, cuja média de índices de problemas de comportamento e síndromes comportamentais são em torno de 7% para a população geral, os resultados elucidados na amostra clínica estudada superam essa marca por volta de cinco vezes.

Embora os estudos voltados à investigação das alterações comportamentais na infância apresentem variação dos índices e estudos em países em desenvolvimento sejam escassos, estima-se que na população geral de países desenvolvidos a prevalência de alterações no comportamento de crianças e adolescentes recaia entre 10 a 20% dessa faixa etária. Na realidade brasileira, dados sugerem que transtornos psiquiátricos

apresentem prevalência de 12,7%, em média, e 5,2% no caso de transtorno de ansiedade, por exemplo (Fleitlich-Bilyk & Goodman, 2004).

Outro achado importante do presente estudo, e que endossa os efeitos deletérios da radioterapia na substância branca neuronal, é referente às dificuldades acadêmicas mais pronunciadas no grupo de crianças submetidas à radioterapia. Mabbott et al. (2005) sugerem que essas crianças apresentam alterações acadêmicas importantes e, comparativamente a crianças de mesma faixa de idade, apresentam quedas progressivas de rendimento em leitura, escrita e matemática, reflexo da diminuição do ritmo de aquisição de novos conhecimentos ao longo dos anos. Enquanto que no grupo de crianças e adolescentes diagnosticados com astrocitoma não foi encontrada prevalência de queixas quanto à competência em atividade escolar, no grupo dos sobreviventes diagnosticados com meduloblastoma este índice chegou a 70% da amostra.

Reforça-se, portanto, o argumento de que as dificuldades de aprendizagem, achado comum em numerosas pesquisas, são reflexo não somente da influência do declínio da inteligência, mas também de fatores comportamentais e sociais que operam nessa dinâmica (Lassaletta et al., 2015). Assim, a avaliação comportamental e de competência social neste grupo de crianças pode auxiliar a identificar aquelas que apresentam mais riscos para desenvolver dificuldades de aprendizagem, contribuindo na conformação de estratégias de intervenção neuropsicológica mais adequadas e eficazes.

No tocante à competência social, uma série de investigações endossam a visão que sobreviventes pediátricos de tumores cerebrais se encontram mais susceptíveis a apresentar alterações nesse domínio. Desde evidências que sugerem que esse grupo clínico apresenta o dobro de risco para a emergência de alterações na competência social (Emond et al., 2016; Schultz et al., 2017) a dados robustos quanto à presença de atrasos desenvolvimentais importantes quanto à competência social (nomeadamente,

tendência a manter círculo de amizades mais restrito, como também socializar pouco) (Roddy & Mueller, 2016), as alterações presentes nos grupos investigados justificam a recomendação de que intervenções neuropsicológicas devem contemplar medidas ecológicas, inclusas nas intervenções de natureza comportamental.

Em ambos os grupos clínicos, foi encontrada alta prevalência de alterações na *Competência Social Total*, especialmente no grupo das crianças e adolescentes com meduloblastoma. Enquanto que o grupo submetido unicamente à neurocirurgia apresentou ocorrência acima do esperado somente nesse domínio, o grupo das crianças submetidas a tratamento complementar apresentou alta prevalência de queixas quanto à competência em atividades e competência em atividade escolar, dado que reforça a susceptibilidade dos pacientes pediátricos submetidos à radioterapia.

Este estudo revelou, ainda, baixa incidência de queixas do tipo externalizante. É possível argumentar que as dificuldades percebidas pelos pais e cuidadores podem ser reflexo das dificuldades supracitadas, mas também podem ser reflexo de alterações em outros domínios, tais como os de caráter neurocognitivo e emocional.

O rebaixamento do QI, achado comumente reportado nesta população (Levisohn et al., 2000; Riva & Giorgi, 2000; Schreiber et al., 2014), pode explicar, em parte, a alta prevalência dos problemas de comportamento internalizante. Sabe-se que há correlação estatisticamente significativa entre baixo QI e alterações comportamentais (Hocking et al., 2015). No caso dos TFP, a redução progressiva da inteligência pode implicar não somente nas dificuldades de aprendizagem (Palmer, 2001), mas também na diminuição do nível geral de atividade, em sentimentos de desvalorização ou falta de interesse em atividades sociais (Woodgate et al., 2016). Ademais, pode-se argumentar que os sobreviventes podem apresentar ansiedade frente ao processo de adoecimento e à

mudança de rotina impostas pelo tratamento, como também pelo sentimento de angústia frente à possibilidade de recidiva da doença e do óbito (Woodgate et al., 2016).

Seguidamente à discussão do perfil de comportamento e de competência social de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior, a presente dissertação focará, no capítulo subsequente, na análise da correlação entre problemas de comportamento e de competência social e o funcionamento executivo, entendido como dimensão crucial para o comportamento e para a cognição social (Lezak et al., 2012), e enquanto função comumente afetada nos TFPs e suas modalidades de tratamento.

8. ESTUDO 2: Perfil de comportamento, competência social e funcionamento executivo em crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior

Os tumores cerebrais na infância compõem grupo heterogêneo de neoplasias, as quais variam em histologia e localização. Constituem a segunda forma mais comum de câncer pediátrico, afetando 15% das crianças diagnosticadas com câncer (Clebis et al., 2015). As décadas recentes assistiram o aumento expressivo nas taxas de sobrevida das crianças e adolescentes acometidas por tumores cerebrais, sobretudo devido a avanços nas técnicas diagnósticas e na sofisticação do tratamento. Contudo, tais neoplasias ainda

configuram importante causa de morte em crianças e, devido à vulnerável localização destes tumores, assim como o impacto de tratamentos que operam sobre o sistema nervoso ainda em formação, permanece alto o índice de efeitos adversos a longo prazo, os quais estão diretamente interconectados com um conjunto de variáveis clínicas e sociodemográficas (Hazin et al., 2015).

Conforme discutido em capítulos anteriores da presente dissertação, sobreviventes de tumores de fossa posterior apresentam alterações em diferentes domínios neuropsicológicos (McCurdy, Rane, Daly & Jacobson, 2016; Ottensmeier et al., 2015; Tonning Olsson et al., 2014; Kahalley et al., 2013; Raghubar et al., 2016; Knight et al., 2013). Recentemente, os estudos passaram a enfatizar o funcionamento executivo enquanto variável importante na compreensão dos déficits observados nesta população clínica (Brinkman et al., 2012; Koustenis et al., 2016; Raghubar et al., 2016), sobretudo devido ao caráter ecológico dos impactos decorrentes de alterações executivas na cognição, na regulação emocional e no comportamento (Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012).

As funções executivas podem ser definidas como o conjunto de habilidades cognitivas superiores que permitem ao indivíduo engajar-se em comportamentos orientados a objetivos, realizando ações voluntárias, independentes e auto-organizadas direcionadas a metas, sendo consideradas um dos mais complexos aspectos da cognição (Gazzaniga, Ivry & Mangun, 2006). Especialmente relevantes em contextos novos ou que exijam flexibilidade, adaptação ou ajustamento do comportamento, as funções executivas são fundamentais por regular diversas habilidades intelectuais, emocionais e sociais (Lezak, Howieson & Loring, 2004; Dias, Menezes & Seabra, 2010) e, conseqüentemente, configuram-se como elementos fundamentais do comportamento.

O corpo de pesquisas acerca das funções executivas é bastante diversificado, não havendo consenso quanto à nomenclatura e à totalidade das habilidades que as integrariam. Entretanto, alguns modelos se destacam, tais como o proposto por Miyake e colaboradores (2000). Numa perspectiva desenvolvimental, o Modelo Fatorial sugerido por estes autores propõe que as funções executivas seriam compostas por três dimensões nucleares, a saber, memória operacional, flexibilidade cognitiva e inibição. Diamond (2013), revisando este modelo, acrescenta que outras habilidades executivas de maior complexidade são baseadas nestas três elementares: raciocínio, resolução de problemas e planejamento. Ainda que existam diferenças conceituais acerca das funções executivas, alguns teóricos tem consagrado a literatura com conceitos importantes para a sua compreensão, em especial acerca de como elas operam.

Pode-se elencar como propositor das funções executivas, apesar de não utilizar esta nomenclatura, o neuropsicólogo russo Alexandr Romanovich Luria (Pires, Charchat-Fichman & Landeira-Fernandez, 2013). Luria (1981), fundamentado em achados clínicos, sugeriu um modelo de funcionamento cerebral no qual as funções executivas foram consideradas funções psíquicas superiores, as quais exerceriam as funções de programação, regulação e verificação das atividades mentais. Dada tal característica, o funcionamento executivo seria análogo a um maestro numa orquestra, operando como regulador da atividade mental humana.

A analogia da orquestra e do maestro ilustra bem a definição das funções executivas. Numa orquestra, mesmo que cada músico toque seu instrumento de maneira correta individualmente, caso o maestro não os conduza adequadamente, juntos os músicos dificilmente conseguirão produzir uma boa sinfonia. Uma orquestra depende, desse modo, da integração de seus músicos para realizar de modo satisfatório o concerto, assim como a complexidade do funcionamento cerebral exige a coordenação

integrada de todos seus componentes (Brown, 2006). Mesmo na ausência dos operadores executivos, as estruturas cerebrais continuariam funcionando, porém de modo desorganizado e de forma menos eficiente, tal como se observam nas lesões e disfunções dos lobos frontais (Rzezak et al, 2005; Centeno, 2010; Dulay et al, 2013).

É bem estabelecido na literatura que o córtex pré-frontal é uma área crucial para o desenvolvimento e funcionamento adequado das FE, apresentando padrão interconectivo com diversas regiões do cérebro, inclusive o cerebelo (Roostaei, 2014). Afirmar-se ainda que suas trajetórias de desenvolvimento são altamente plásticas e apresentam um longo período de desenvolvimento, tendo início por volta dos 12 meses de idade, apresentando pico de maturação neurológica por volta dos 20 anos de idade e estendendo-se ao longo do envelhecimento (Papazian, Alfonso, & Luzondo, 2006). Quanto aos componentes histológicos, o córtex pré-frontal nos anos iniciais de desenvolvimento é majoritariamente composto por substância cinzenta a qual é paulatinamente substituída por substância branca, processo que se inicia na adolescência e perdura ao longo do desenvolvimento (Wolfe, Madan-Swain & Kana, 2012).

Assim, além de se configurar uma função cujo desempenho se complexifica ao longo dos anos; que depende de conexões recíprocas entre córtex pré-frontal e outras regiões cerebrais e que a integridade do processo de mielinização é crucial para essa sofisticação; que fatores socioambientais influenciam seu desenvolvimento; e que dados provenientes de estudos da Neurociência apontam que as funções executivas são aquelas que apresentam maior impacto decorrente de condições desfavoráveis de desenvolvimento; o funcionamento executivo decorrente do tratamentos dos tumores cerebrais em populações pediátricas é tema de investigação profícuo, dado que a natureza e extensão das dificuldades de caráter executivo que essas crianças enfrentam ainda não se encontram bem delimitadas pela literatura (Law et al., 2015), bem como há

escassez de modelos teóricos que analisem os déficits executivos sob a ótica das alterações comportamentais nos sobreviventes de TFP.

Ecologicamente, diversos componentes das funções executivas (FE) são necessários à aquisição de novos conhecimentos, aprender diante condições ambientais específicas, realizar o automonitoramento do comportamento e processar eficientemente novas informações (Lezak, 2012). Assim, diante das alterações comportamentais comumente observadas nos sobreviventes de tumores de fossa posterior, é plausível argumentar que múltiplos são os componentes das FE que se encontram prejudicados nesses casos e que este prejuízo contribui de modo substancial para o surgimento dos déficits comportamentais e cognitivos frequentemente observados pós-tratamento.

Na visão de Lezak (2012), quando o funcionamento executivo se encontra prejudicado, ainda que parcialmente, o sujeito pode se tornar incapaz de promover autocuidado satisfatório, ser independente, ou mesmo manter relações interpessoais regulares, independentemente do quão preservadas estejam suas habilidades cognitivas. Enquanto que déficits cognitivos usualmente envolvem funções específicas ou áreas funcionais, comprometimentos no domínio executivo parecem subjazer os déficits globais, afetando assim todos os aspectos do comportamento (Lezak, 2012).

Destarte, se por um lado há na literatura relativo consenso acerca da existência de correlação entre déficits globais e funcionamento executivo (Netson et al., 2016; Bull et al., 2015; Lassaleta et al., 2015; Vaquero et al., 2008) nos sobreviventes de tumores de fossa posterior, a relação destes e alterações de comportamento necessita de clarificação. Isso posto, justifica-se a proposição do presente estudo com base na importância das funções executivas para o comportamento e para diferentes atividades cotidianas inerentes à infância, bem como pela constatação que a correlação entre as dificuldades de caráter executivo e o comportamento de crianças e adolescentes

acometidos por tumores cerebrais ainda não se encontra bem delimitada pela literatura, em especial em termos de estudos dirigidos à realidade brasileira.

Compreender como os déficits executivos repercutem na cognição e no comportamento se faz, portanto, crucial para a compreensão da constelação de alterações encontradas nos sobreviventes de tumores de fossa posterior. Previamente à discussão dos achados acerca das alterações de natureza executiva nos TFP, este estudo - ao adotar a perspectiva da multidimensionalidade das funções executivas - descreverá, a seguir, as funções contempladas neste trabalho.

8.1 Principais componentes das funções executivas

8.1.1 Memória operacional

A memória operacional, conforme modelo multicomponencial proposto por Baddeley & Hitch (1974), posteriormente revisado por Baddeley (2000), configura-se como um sistema de capacidade limitada que permite o armazenamento e manipulação temporários de informações, sendo necessário para a realização de tarefas complexas tais como compreensão, aprendizagem e raciocínio.

Segundo este modelo, o sistema da memória operacional é composto por quatro componentes, sendo eles o executivo central, que exerceria papel de controle atencional e regulação dos processos cognitivos; dois subsistemas auxiliares especializados no processamento e manipulação de informações limitadas: a alça fonológica, que seria responsável pelas informações de natureza verbal e o esboço visoespacial, responsável pelo processamento e manutenção de informações visuais e espaciais referente aos objetos e às relações espaciais entre eles (Pires et al., 2010); o quarto componente, denominado retentor ou *buffer* episódico, integraria as informações temporariamente

mantidas na memória operacional com aquelas provenientes da memória de longo prazo, numa representação episódica única (Pires, Charchat-Fichman, Landeira-Fernandez, 2013).

8.1.2 Flexibilidade cognitiva

O conceito de flexibilidade cognitiva diz respeito à capacidade de, diante da avaliação do resultado, detectar que uma ação ou pensamento é ineficiente ou não obedece a condições pré-estabelecidas, e consequentemente, construir via alternativa de resolução da problemática de partida (Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012).

Segundo Diamond (2013), para a qual as três habilidades estruturantes das funções executivas são a memória operacional, inibição e flexibilidade, considera que, relativo a esta última, há emprego da inibição e memória operacional para sua operacionalização, em alguma extensão. Assim, ao abordar um problema sob uma nova perspectiva, seria necessário inibir a estratégia previamente empregada e ativar, via memória operacional, a nova abordagem do problema (Dias et al., 2015).

8.1.3 Controle inibitório

O controle inibitório ou “inibição” refere-se à habilidade em deliberadamente inibir respostas de natureza automática ou preponderante quando necessário (Miyake, 2000). Em outras palavras, o controle inibitório diz respeito à habilidade em controlar desde pensamentos até comportamentos inadequados, como também os processos atencionais. É por meio do controle inibitório que se pode inibir uma resposta impulsiva, regular a competência de ativação entre diversas opções de resposta, permitir

que se ative a representação adequada para gerar a resposta correta e inibir um padrão de resposta quando este não seja relevante ou útil (Cohen, 1993 *apud* Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012).

8.1.4 Atenção seletiva

De modo generalista, a atenção pode ser definida como um complexo construto multicomponente, cujos elementos interagem entre si e permitem ao sujeito filtrar informações relevantes ou irrelevantes do contexto que se encontra inserido (Shayer et al., 2015). Em outras palavras, a atenção seletiva é requerida quando em situações onde estímulos simultâneos (visuais ou auditivos) se encontram presentes e há explícita intenção ou instrução para atentar a um desses estímulos (Howieson, 2015).

8.1.5 Fluência

Constitui-se na capacidade de emitir comportamentos de natureza verbal (componentes semânticos e fonológicos) ou não verbal (por exemplo, de natureza visual) em sequência, observadas regras preestabelecidas (Fuentes et al., 2014). Quando relacionada às funções executivas, a fluência envolve a capacidade para iniciar a busca sistemática e a recuperação de informações, flexibilidade cognitiva e memória operacional (Moura, Simões & Pereira, 2013).

8.1.6 Organização e planejamento

A capacidade de planejamento diz respeito à habilidade de integrar, sequenciar e desenvolver passos necessários para alcançar metas de curto, médio e longo prazo (Baker et al., 1996 *apud* Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012). Em outras palavras, o

planejamento é a capacidade de, diante um objetivo específico, otimizar a maneira de alcançá-lo, considerando a hierarquia das etapas necessárias à concretização da meta (Fuentes et al., 2014).

8.2 Funcionamento executivo nos tumores de fossa posterior

Estudos que se dedicam à análise do perfil de funcionamento executivo de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior são recentes e, especialmente se tratando da análise da correlação entre disfunções de caráter executivo e alterações comportamentais, há escassez de publicações junto a esta população. De modo geral, as pesquisas se dedicam à análise das discrepâncias nas medidas de funcionamento executivo entre grupos clínicos e grupos saudáveis, havendo consenso que ambas as terapias adjuvantes - quimioterapia e radioterapia - representam riscos à aquisição e desenvolvimento de funções executivas, com profundo impacto na qualidade de vida das crianças acometidas pela doença (Kaiser, Bledowski & Dietrich, 2014), em especial no grupo de crianças submetidas à radioterapia (McCurdy et al., 2016; Ottensmeier et al., 2015; Bull et al., 2014; Garcia et al., 2014; Olsson et al., 2014).

Observa-se que os estudos dedicados à interface entre funcionamento executivo, diagnóstico de tumor de fossa posterior na infância e avaliação do comportamento apresentam importantes limitações, notadamente no que diz respeito à metodologia empregada. É comum o número limitado de componentes executivos avaliados (a depender do modelo conceitual empregado), assim como o comportamento e a competência social, quando inclusos enquanto variáveis nos estudos, são avaliados de maneira não estruturada (comumente, as inferências são realizadas a partir dos relatos não estruturados de pais e cuidadores).

Conforme comentários prévios, o tratamento dos tumores de fossa posterior depende, prioritariamente, do diagnóstico histopatológico do tipo de tumor e inclui remoção cirúrgica, mas também quimioterapia e radioterapia (Millard & De Braganca, 2015). Ao seguir a linha argumentativa de que o tratamento dos TFP interfere diretamente sobre a integridade do cerebelo e de áreas adjacentes, danos a essa região podem se fazer presentes e, como resultado, a comunicação do cerebelo com outras regiões cerebrais pode ser prejudicada, tais como com o córtex pré-frontal, área crucial para o funcionamento executivo.

Ademais, compreende-se que múltiplos déficits cognitivos e comportamentais são atribuídos a danos difusos na substância branca neuronal pós-tratamento radioterápico em diversas regiões cerebrais na infância, com destaques para o lobo frontal e o cerebelo, como também para as vias neuronais que ligam tais áreas. É possível argumentar que danos a essas conexões contribuem para o surgimento das disfunções executivas, uma vez que há falhas e mesmo interrupção da comunicação entre cerebelo e lobo frontal (Brinkman et al., 2012).

Nessa direção, observa-se que danos na região da fossa posterior (incluindo a lesão expansiva decorrente do tumor e da neurocirurgia de ressecção) pode ser associada à Síndrome Cognitivo Afetiva do Cerebelo, cujas principais características clínicas incluem alterações de linguagem expressiva, embotamento afetivo, comportamento desinibido e, de maneira especial, déficits executivos (Schmahmann & Sherman, 1998). Vários estudos reportam déficits de natureza executiva em sobreviventes submetidos somente à neurocirurgia (Levisohn et al., 2000). Ainda que os mecanismos patofisiológicos necessitem clarificação, endossa-se a visão que danos nas conexões entre cerebelo e córtex pré-frontal ajudem a explicar a natureza dos déficits executivos encontrados, sendo plausível argumentar que tais danos exercem influência

no perfil comportamental observado após o tratamento (Wolfe, Madan-Swain & Kana, 2012).

No tocante aos efeitos deletérios oriundos do tratamento radioterápico, as evidências sugerem que o grupo submetido à esta modalidade de tratamento apresenta pior funcionamento executivo quando comparado ao grupo submetido apenas à neurocirurgia ou a grupo controle. Considerados dados normativos, os achados indicam que essas crianças apresentam rendimento significativamente abaixo do esperado em tarefas de memória operacional (Câmara-Costa et al., 2015; McCurdy et al., 2016), flexibilidade cognitiva (Koustenis et al., 2016) e atenção seletiva (Butler et al., 2013; Shortman et al., 2014). De maneira similar, comparativamente ao grupo de sobreviventes de TFP submetidos unicamente à neurocirurgia, esse grupo clínico apresenta pior rendimento em tarefas de memória operacional (Raghubar et al., 2016; Hanzlik et al., 2015), atenção seletiva (Raghubar et al., 2016) e flexibilidade cognitiva (Annett, Patel & Phipps, 2015).

Outro dado que endossa os efeitos deletérios da radioterapia direcionada ao cérebro em desenvolvimento é a comparação do desempenho em tarefas executivas destes sobreviventes e outros grupos neoplásicos e condições médicas que acometem a faixa pediátrica. O corpo de evidências sugere que os tumores cerebrais oferecem riscos mais pronunciados à emergência de alterações executivas globais, as quais se revelam no domínio cognitivo, mas também comportamental (Winter et al., 2014; Krivitzky et al., 2015).

Dentre os estudos de revisão, Wolfe, Madan-Swain & Kana (2012), ao revisarem 17 artigos sobre impactos pré-frontais decorrentes de tumores de fossa posterior, discutem o papel da substância branca neuronal sobre o neurodesenvolvimento das funções executivas. Nos trabalhos revisados por estes

autores, discute-se os efeitos da radioterapia especificamente sobre o córtex pré-frontal, através da constatação que a substância branca neuronal de pacientes sobreviventes de meduloblastomas apresenta menor integridade nessa região em comparação à região parietal, ainda que ambas regiões tenham recebido as mesmas quantidades de radiação.

Evidências que a lesão expansiva provocada pelo tumor e a neurocirurgia de ressecção provocam alterações executivas são identificadas em algumas publicações científicas. Moberget et al. (2015) apresentam resultados de 20 pacientes adultos submetidos à ressecção cirúrgica de astrocitoma pilocítico na infância (média de idade ao tratamento = 7.1 anos), descartadas as variações do nível de inteligência, dados que reforçam a proposição que sobreviventes de tumores cerebelares na infância submetidos somente à cirurgia de ressecção de tumor também despontam como grupo de risco à decréscimos executivos. Quando comparados a sujeitos saudáveis, além de o grupo clínico investigado pelos autores apresentar maior volume dos ventrículos laterais, também demonstrou desempenho significativamente reduzido em diversos domínios cognitivos, com especial destaque para a reduzida habilidade de fluência fonêmica.

Os resultados supracitados são correlacionados a estudos prévios discutidos pelos autores, podendo as diferenças observadas entre os grupos analisados residirem nos efeitos de perda de tecido neuronal via mecanismos de neurodegeneração após intervenção cirúrgica e efeitos deletérios adicionais nos casos de hidrocefalia concomitante (Moberget et al., 2015).

Na revisão realizada por Hanzlik et al. (2015), os 13 artigos selecionados reportam que a memória operacional e a atenção seletiva aparecem significativamente mais comprometidas nos casos dos meduloblastomas. Ademais, os autores pontuam que esse padrão de rebaixamento, independentemente do diagnóstico histopatológico do tumor de fossa posterior, apresenta declínios ao longo dos anos, ainda que para o grupo

dos sobreviventes de astrocitomas tais déficits sejam menores. Enquanto que, nos casos dos astrocitomas e ependimomas o desempenho da memória operacional e da atenção apresentem tendência a atingir patamares esperados àqueles encontrados na população normal ao longo dos anos, tal tendência não é observada no grupo dos meduloblastomas, o que reforça o impacto significativamente maior da radioterapia de crânio e neuro-eixo sobre distintas funções cognitivas e, em especial, sobre o funcionamento executivo.

Annett, Patel & Phipps (2015), em revisão de 19 estudos de investigação neuropsicológica dos tumores cerebrais na infância, apontam para a presença de déficits executivos nos casos de tumores infratentoriais, sendo o grupo de crianças submetidas à quimioterapia e radioterapia de forma combinada as mais prejudicadas no domínio da flexibilidade cognitiva (ao contrário das crianças submetidas somente à quimioterapia, cujo desempenho neste domínio aparece intacto) e atenção.

Robinson et al. (2013), ao revisar os achados de 38 trabalhos que investigaram os efeitos cognitivos de longo prazo em crianças sobreviventes de tumores de fossa posterior, sugerem que neste grupo clínico as dificuldades se apresentam em domínios globais (tais como inteligência e rendimento acadêmico), mas também em domínios específicos, tais como atenção e funções executivas. Sobre estas últimas, os autores discutem que, quanto às dosagens radioterápicas, os estudos apontam para a indiferença de quantidades de radiação recebida durante o tratamento, sendo importante considerar que há diferenças estatisticamente significativas quando se compara o desempenho do grupo submetido à radioterapia e àqueles submetidos somente à cirurgia ou à quimioterapia de forma combinada, problematizando assim, se há fatores adicionais que possam operar na emergência dos efeitos tardios da radioterapia.

Os estudos experimentais apresentam dados esclarecedores que auxiliam na compreensão das alterações executivas. Por exemplo, Koustenis e colaboradores (2016) examinaram o efeito de diferentes modalidades de tratamento de tumores de fossa posterior sobre o funcionamento executivo, ao comparar o desempenho de pacientes submetidos à ressecção cirúrgica como única modalidade de tratamento e pacientes que, além da cirurgia, foram também submetidos à quimioterapia e à radioterapia. Tarefas de flexibilidade cognitiva, controle inibitório e planejamento foram aplicadas a 42 crianças (17 diagnosticadas com astrocitomas e 25 com meduloblastomas), sendo evidenciado que um terço de ambos os grupos apresentaram rendimento abaixo do esperado em pelo menos um desvio-padrão (considerados os dados normativos das idades das crianças avaliadas) nas dimensões de planejamento e flexibilidade. Ademais, o estudo apontou que o grupo dos sobreviventes de meduloblastoma apresentou pior rendimento se comparado ao grupo de crianças diagnosticadas com astrocitoma, especialmente no que diz respeito à memória operacional.

Evidências de que a radioterapia exerce maior risco para o surgimento de déficits executivos surgem em outras pesquisas, tais como a de Raghubar e colaboradores (2016). Nesse estudo, ao analisar o desempenho em memória operacional e atenção seletiva de crianças submetidas à radioterapia ($n = 12$) e outras não ($n = 15$), o pior desempenho observado nos domínios da atenção e da memória operacional no grupo dos meduloblastomas é atribuído a dificuldades basilares no domínio da atenção sustentada, o que explicaria maior peso ao recrutar a memória operacional, dado que para manter e manipular informações na mente faz-se necessário, primeiramente, atentar a quais estímulos deve-se manter o foco atencional.

Essa capacidade de controle atencional é necessária, portanto, para assegurar que as informações manipuladas sejam mantidas num estado ativo, prevenindo que

estímulos distratores interfiram na capacidade de manipular informações. Assim, evidencia-se a aparente indissociabilidade dessas duas funções, tal qual demonstrado por Baddeley em seu modelo do executivo central da memória operacional (Baddeley, 1974). É interessante apontar que a correlação entre atenção e habilidades sociais nos tumores cerebrais foi demonstrada em alguns estudos (Moyer et al., 2012; Wolfe et al., 2012).

Ao focar qual domínio executivo estaria mais prejudicado entre o grupo de sobreviventes de tumores de fossa posterior, a memória operacional parece despontar como o mais citado pela literatura. Embora não se encontre claro por que esse padrão acontece, a hipótese de maior comprometimento do córtex pré-frontal dorsolateral – região importante para o funcionamento da memória operacional (Lázaro & Ostrosky-Shejet, 2012) – frente à radioterapia ganha força, ao se constatar evidências de maiores taxas de desmielinização nessa área após o tratamento radioterápico (Brinkman et al., 2012). A idade ao diagnóstico também aparece com variável importante para o desempenho da memória operacional, com idades mais avançadas ao diagnóstico apresentando melhor rendimento (Câmara-Costa et al., 2015). Outro ponto a se destacar diz respeito à intensidade do tratamento, com doses maiores de radioterapia significativamente proporcionais a maiores decréscimos do funcionamento da memória operacional (McCurdy et al., 2016).

Quanto à atenção seletiva, evidencia-se pronunciado rebaixamento em pacientes sobreviventes de meduloblastoma, se comparados a sujeitos submetidos somente à cirurgia de ressecção como modalidade de tratamento (Palmer et al., 2013). Enquanto o rebaixamento na atenção seletiva apresenta maior severidade em idades mais precoces ao diagnóstico, o nível de instrução formal dos pais também parece se correlacionar ao

desempenho no tocante à atenção, possivelmente devido ao maior acesso desse grupo de crianças à estimulação cognitiva.

Resultados semelhantes são apresentados por Shortman et al. (2014). Ao analisar o desempenho de 28 sobreviventes de tumores cerebrais em testes de inteligência, memória e atenção após um ano de tratamento, reporta-se que as crianças apresentaram diferenças estatisticamente significativas na atenção seletiva, porém não nos domínios da atenção sustentada e dividida. Apesar de não apontar conclusões sobre os resultados, dado o pequeno efetivo de participantes da pesquisa, os autores argumentam que esses resultados são possivelmente correlacionados aos efeitos da quimioterapia (passados 12 meses do diagnóstico), como também a possíveis efeitos de estratégias de neuro-reabilitação compensatória.

Os achados citados acima são corroborados por Butler et al. (2013), ao apresentar nível socioeconômico como variável preditiva da capacidade de atenção seletiva nos casos de tumores de sistema nervoso central, possivelmente devido à constatação que melhores condições de renda viabilizam maior acesso a programas de intervenção cognitiva.

A interface entre habilidades sociais e acadêmicas e funcionamento executivo em sobreviventes de TFP surge em alguns estudos. Ronning et al. (2005), ao analisar o desempenho de adultos sobreviventes de TFP submetidos somente à neurocirurgia (n = 12) e à radioterapia e quimioterapia como tratamentos complementares (n = 11) em tarefas de funcionamento executivo (memória operacional, controle inibitório e flexibilidade cognitiva), encontraram pior desempenho neste último grupo. Os autores problematizam que as alterações executivas são pervasivas ao longo do neurodesenvolvimento destes sobreviventes e, portanto, impactam de maneira importante na aprendizagem e qualificação profissional.

Schreiber et al. (2017), ao investigar 36 pacientes pediátricos sobreviventes de meduloblastomas, encontrou déficits significativos em medidas de memória operacional e atenção seletiva passados cinco anos do tratamento. Em contrapartida, em medidas comportamentais, não foram encontrados resultados abaixo da média normativa, entretanto, os autores sinalizam para a limitação do estudo quanto ao perfil dos sujeitos investigados, cujo desenho metodológico incluiu somente os sobreviventes sem queixas severas de problemas de comportamento.

De Smet et al. (2009), ao investigar déficits cognitivos de pacientes pediátricos diagnosticados com tumores de fossa posterior submetidos a diferentes modalidades terapêuticas, notificam o achado de alterações executivas na atenção dividida, na flexibilidade cognitiva e na habilidade de planejamento. Adicionalmente, todas as crianças avaliadas apresentaram distúrbios comportamentais e afetivos, caracterizados por apatia, comportamento inibido, infantilizado e retraído, segundo relato dos pais. Não houve correlação, entretanto, entre as medidas supracitadas.

Em estudo conduzido por Brinkman et al. (2012), 75% do grupo de 20 adultos sobreviventes de meduloblastomas submetidos a exame de ressonância magnética e a testes de atenção, planejamento, controle inibitório e memória operacional, apresentaram déficits em pelo menos uma das funções avaliadas. Ademais, foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre redução da integridade de substância branca neuronal e pior performance nos testes executivos. Os autores discutem se a densidade reduzida de substância branca neuronal na região pré-frontal, decorrente da radioterapia, é a origem dos decréscimos executivos observados em adultos sobreviventes de meduloblastomas, dadas as evidências de volume reduzido de vascularização nessa região. Alterações comportamentais de caráter executivo, avaliadas por meio do *Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)*, foram

estatisticamente significativas para as medidas de memória operacional e controle inibitório.

Ao empregar metodologia estruturada para avaliação do nexo entre funcionamento executivo e medidas de habilidade social, Wolfe et al. (2012) reportam o achado de correlação estatisticamente significativa entre disfunções executivas e alterações nas habilidades de comunicação, cooperação, empatia e autocontrole. Nessa direção, de Ruiters et al. (2016), também ao encontrar correlação estatisticamente significativa entre medidas de funcionamento executivo e competência social, endossam a indissociabilidade entre tais dimensões, de maneira que a compreensão dos déficits a longo prazo necessitam incorporar às suas análises não somente medidas cognitivas, mas também comportamentais.

Relativo a domínios executivos avaliados por meio de escalas preenchidas por pais e professores, estudos comparativos entre o desempenho de crianças saudáveis e de crianças sobreviventes de tumores cerebrais submetidas a distintas modalidades de tratamento, endossam as evidências de que as crianças e adolescentes submetidos à radioterapia apresentam déficits mais severos, se tomado como parâmetro a mensuração do funcionamento executivo em comportamentos da vida real. Wochos, Semerjian e Walsh (2014), através do emprego do instrumento *Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)*, encontraram déficits pronunciados em medidas de organização e planejamento e, de modo especial, na memória operacional e flexibilidade cognitiva.

Ao empregar a escala supracitada, Vries et al. (2017) também encontraram déficits significativos em grupo de sobreviventes de tumores cerebrais. Os autores encontraram que crianças que obtiveram elevada pontuação no *BRIEF* foram

estatisticamente correlacionadas a pior desempenho em medidas de funcionamento executivo.

Da revisão apresentada, apreende-se que múltiplos déficits cognitivos e comportamentais são atribuídos a danos difusos na substância branca neuronal pós-tratamento radioterápico em diversas regiões cerebrais na infância, com destaque para o lobo frontal e o cerebelo, como também para as vias neuronais que ligam tais áreas. É possível argumentar que danos a essas conexões contribuem para disfunções executivas, uma vez que há falhas e mesmo interrupção da comunicação entre cerebelo e lobo frontal (Brinkman et al., 2012).

9. Objetivos do Estudo 2

9.1 Geral

Correlacionar o perfil comportamental, competência social (conforme identificadas pelos pais e responsáveis) e funcionamento executivo de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior

9.2 Específicos

- Avaliar a correlação entre competência social e funcionamento executivo de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior entre os grupos clínicos e através de comparação com grupo de sujeitos de desenvolvimento neurotípico;

- Avaliar a correlação entre funcionamento executivo e problemas de comportamento e síndromes comportamentais em crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior através de comparação entre os grupos clínicos e com grupo de sujeitos de desenvolvimento neurotípico.

10. Método do Estudo 2

10.1 Instituições Participantes

O presente estudo foi realizado em hospitais públicos de referência no tratamento de oncologia pediátrica nas cidade de Natal/RN (Hospital Infantil Varela Santiago e Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer) e João Pessoa/PB (Hospital Napoleão Laureano e Complexo de Pediatria Arlinda Marques), mediante anuência das instituições participantes. A pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética da Universidade Federal do Rio Grande do Norte e da Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer (registros CAAE 31266814.6.0000.5537, parecer nº 810.767, 03/09/2014 e CAAE 31266814.6.3001.5293, parecer nº 861.284, de 03/11/2014) em consonância com a Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

10.2 Participantes

Mediante consulta a prontuários médicos e recrutamento ambulatorial nas instituições participantes da pesquisa, foram identificadas 217 crianças e adolescentes com registro de diagnóstico de tumores cerebrais. Com base nesta lista de pacientes, elencou-se os seguintes critérios de inclusão para selecionar os participantes do estudo: 1) diagnóstico de tumor de fossa posterior localizado no cerebelo e/ou IV ventrículo; 2) submissão a protocolo de tratamento padrão para tumores de fossa posterior (neurocirurgia, nos casos de tumores de curso benigno, e neurocirurgia acrescida de quimioterapia sistêmica e radioterapia crânio-espinhal, nos casos dos tumores de natureza maligna); 3) idades entre seis e 16 anos no momento do recrutamento; 4) consentimento dos pais ou responsáveis mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de exclusão foram: 1) diagnóstico de tumor em outras regiões cerebrais que não a fossa posterior; 2) presença de alterações neurológicas que impedissem a aplicação de instrumentos de avaliação empregados na pesquisa; 3) idade

inferior a seis anos ou superior a 16 anos no momento da avaliação; 4) presença de alterações visuais ou auditivas não corrigidas; 5) presença de comorbidades neurológicas ou psiquiátricas; 6) não consentimento, por parte dos pais ou responsáveis ou mesmo do próprio sujeito, da participação da criança ou adolescente no estudo.

Necessário se faz salientar que o limitado número de participantes se respalda pela gravidade clínica dos quadros e pelas elevadas taxas de mortalidade, bem como pela alta incidência de sequelas neurológicas as quais inviabilizaram a inclusão de todas as crianças e adolescentes aptas a participar deste estudo. Outra dificuldade encontrada no recrutamento de participantes se deu pela inviabilidade de estabelecer contato com os pais ou responsáveis devido à desatualização do cadastro nos hospitais em que as crianças e adolescentes realizaram tratamento, bem como pelo elevado número de sujeitos procedentes de municípios interioranos.

Dos 217 potenciais participantes da pesquisa, foram excluídos do estudo, com base nos critérios de exclusão supracitados, os seguintes sujeitos: 1) 94 possuíam diagnóstico de tumores de sistema nervoso central em outras localidades; 2) cinco ainda estavam em tratamento no momento do diagnóstico; 3) em 14 sujeitos foi identificada presença de metástase, recidivas ou sequelas graves; 4) em quatro sujeitos identificou-se a presença de comorbidade psiquiátrica ou neurológica; 5) 16 sujeitos não cumpriram os critérios de idade; 6) 16 não foram localizados; 7) 31 sujeitos vieram a óbito.

Das 37 crianças e adolescentes participantes do projeto de pesquisa “Neuropsicologia do Desenvolvimento e da Aprendizagem e Oncologia Pediátrica”, foram excluídos deste estudo 19 sujeitos, devido à ausência ou incorreções no preenchimento do *Child Behavior Checklist* (CBCL), instrumento aplicado para mensuração da dimensão comportamental e de competência social dos participantes.

Em seguida, as crianças e adolescentes do grupo clínico foram subdivididas em dois grupos: G1) Oito crianças e adolescentes com tumores de prognóstico favorável e curso predominantemente benigno e, portanto, submetidos somente à neurocirurgia como protocolo de tratamento; G2) 10 crianças e adolescentes com tumores malignos submetidos, além da neurocirurgia, a terapias de tratamento adjuvantes (quimioterapia sistêmica e/ou radioterapia crânio-espinhal, com dose total de aproximadamente 54 a 56 Gy). A tabela 17 apresenta as características clínicas e sociodemográficas dos participantes da pesquisa.

Tabela 17 - Características Clínicas e sociodemográficas dos Grupos G1 e G2

Modalidade de Tratamento	n	Sexo Masculino
G1	8 (44,4%)	5 (62,5%)
G2	10 (55,5%)	6 (60%)

Esclarece-se que o baixo número de participantes se justifica pela gravidade dos quadros clínicos e pelas taxas elevadas de mortalidade associadas, como também pela constatação da presença de significativas sequelas neurológicas que inviabilizaram a inclusão na pesquisa de grande números de crianças e adolescentes.

O terceiro (n=8) e quarto (n=11) grupos do estudo foi composto por crianças e adolescentes saudáveis, sem histórico de alterações psiquiátricas ou neurológicas e/ou problemas de visão e/ou audição não corrigidos, pareados 1:1 com os participantes dos grupos clínicos, de acordo com o sexo, idade, tipo de escola (pública ou privada) e nível socioeconômico. O delineamento deste pareamento se justifica pela intenção de minimizar a interferência de variáveis envolvendo a qualidade da escolarização, estimulação materna, nível socioeconômico, fatores os quais reconhecidamente influenciam o neurodesenvolvimento.

Os critérios de inclusão deste grupo foram: 1) preenchimento dos critérios sociodemográficos (idade, sexo, tipo de escola e nível socioeconômico) para pareamento 1:1 com os participantes dos grupos clínicos; 2) inexistência de alterações neurológicas, psiquiátricas, transtornos ou dificuldades de aprendizagem; 3) ausência de problemas de visão e/ou audição não corrigidos e; 4) assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por parte de pais ou responsáveis para consentimento da participação da criança ou adolescente na pesquisa.

Os critérios de exclusão foram compostos pelos seguintes critérios: 1) presença de alterações neurológicas, psiquiátricas, transtornos ou dificuldades de aprendizagem; 2) presença de problemas de visão e/ou audição não corrigidos e; 3) não consentimento da participação da criança ou adolescente por parte de pais ou responsáveis.

10.3 Procedimento de coleta de dados

Para alcance dos objetivos deste estudo, utilizou-se como procedimento de coleta de dados a aplicação de instrumentos psicológicos e neuropsicológicos. Todos os participantes foram avaliados, em média, em duas sessões individuais, com 50 minutos de duração cada. As avaliações foram realizadas nas instituições de saúde de vinculação do participante, nas escolas ou em clínica particular. O preenchimento do CBCL, realizado pelos pais ou responsáveis dos participantes dos grupos clínicos se deu sob os mesmos parâmetros.

Para mensuração do funcionamento executivo, foram utilizados: o Índice de Memória Operacional (IMO) da WISC-IV (descrita em seção subsequente) e subtestes do domínio “Atenção/Funções Executivas” do NEPSY-II (Korkman, Kirk & Kemp, 2007).

Tabela 18 - Descrição dos testes utilizados e respectivos domínios investigados

Instrumento/Subteste	Domínio Investigado
WISC-IV/Dígitos	Memória Operacional
WISC-IV/Sequência de Números e Letras	Memória Operacional
NEPSY/Atenção Auditiva	Atenção Seletiva Auditiva
NEPSY/Conjunto de Respostas	Controle Inibitório
NEPSY/Classificando Animais	Flexibilidade Cognitiva
NEPSY/ Inibindo Respostas	Atenção Seletiva (visual) e Controle Inibitório
NEPSY/Produzindo Palavras	Fluência verbal e Semântica
NEPSY/Relógios	Organização e Planejamento
<i>Child Behavior Checklist (CBCL)</i>	Competência Social e Problemas de Comportamento

A seguir, serão descritos pormenorizadamente os instrumentos empregados no presente estudo.

10.4 Índice de Memória Operacional (IMO) da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC-IV)

A Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC-IV), padronizada para o Brasil em 2013, é a versão infantil das Escalas Wechsler destinadas à avaliação da capacidade intelectual de crianças e adolescentes na faixa etária compreendida entre os 6 a 16 anos e 11 meses de idade. A WISC-IV é composta por 10 subtestes principais e cinco suplementares, os quais avaliam diferentes dimensões do funcionamento cognitivo. A avaliação da inteligência pela WISC-IV é mensurada por escores do Quociente de Inteligência (QI) e por quatro Índices Fatoriais, a saber, Índice de Compreensão Verbal (ICV), Índice de Organização Perceptual (IOP), Índice de Memória Operacional (IMO) e Índice de Velocidade de Processamento (IVP) (Wechsler, 2013).

O ICV se destina à aferição das habilidades verbais por meio do raciocínio, da compreensão e da conceituação. O IOP permite a investigação do domínio não-verbal, avaliando a capacidade de processamento visual, nível de abstração, habilidade de

raciocinar a partir de estímulos visuais, da capacidade de planejamento e fluidez da inteligência. O IMO permite avaliar atenção, concentração e memória operacional (esta última definida como a habilidade de armazenar temporariamente e manipular elementos verbais e/ou visuais visando a resolução de problemas). Por fim, o IVP afere de forma geral a agilidade mental e o processamento grafomotor (Wechsler, 2013).

10.5 Atenção e Funções Executivas da Bateria Neuropsicológica Nepsy-II:

O NEPSY-II (Korkman, Kirk & Kemp, 2007) é a segunda edição da Developmental Assessment (Korkman, Kirk & Kemp, 1998). São 32 subtestes e quatro tarefas de avaliação tardia divididos em seis domínios: Atenção e Funções executivas, Linguagem, Memória e Aprendizagem, Sensório-motor, Processamento Visoespacial e Percepção Social. Os subtestes do Nepsy-II aplicados na pesquisa foram:

10.5.1 *Atenção Auditiva e Conjunto de Respostas* (Funções avaliadas: Atenção Seletiva auditiva e Controle Inibitório)

Subteste aplicado às faixas de idade divididas em dois grupos: 5 a 16 anos e 7 e 16 anos. Esse subteste possui duas partes. Na primeira delas, a criança ouve uma série de palavras e toca o círculo apropriado quando ouve a cor-estímulo. No Conjunto de Respostas, a criança aprende novas instruções que exigem a inibição da tarefa preponderante e responder corretamente à estímulos contrastantes.

10.5.2 *Classificando Animais* (Função avaliada: Flexibilidade cognitiva)

Subteste aplicado às faixas de idade dos 7 aos 16 anos. Esse subteste foi desenvolvido para avaliar a habilidade de formular conceitos básicos, formular

categorias e mudar conceitos em contextos diferentes. A criança recebe oito cartões coloridos com figuras de animais e paisagens e é instruída a fazer dois grupos de quatro cartas em um tempo limite de 6 minutos, separando os cartões de acordo com uma categorização autoiniciada.

10.5.3 *Inibindo respostas* (Funções avaliadas: Atenção Seletiva (visual) e Controle Inibitório)

Subteste aplicado às faixas de idade dos 5 aos 16 anos. Este subtestes possui três partes: inicialmente o examinando deve olhar para formas geométricas e nomeá-las corretamente; logo após deve nomear a forma inversa, por fim, deve nomear a forma correta ou oposta dependendo da cor da forma ou seta.

10.5.4 *Produzindo palavras* (Função avaliada: Fluência verbal e semântica)

Subteste aplicado às faixas de idade dos 3 aos 16 anos. Esse subteste de geração de palavras divide-se em duas etapas. Na primeira, o examinando deve evocar palavras de acordo com categorias semânticas (animais, comida ou bebida). A segunda etapa é a geração fonológica de palavras com as letras iniciais S e F.

10.5.5 *Relógios* (Funções avaliadas: Organização e Planejamento)

Subteste aplicado às faixas de idade dos 7 aos 16 anos. Esse subteste divide-se em várias atividades de nível de complexidade decrescente. Parte da construção de um relógio com números e ponteiros até o reconhecimento das horas a partir de um estímulo visual.

10.6 Subteste Dígitos da WISC-IV

Subteste da WISC-IV que avalia a memória auditiva de curto prazo, codificação, processamento auditivo, sequenciamento e atenção (ordem direta), bem como memória operacional e flexibilidade (ordem inversa).

10.7 Subteste Sequência de Números e Letras da WISC-IV

Subteste da WISC-IV que mensura sequenciamento, agilidade mental, atenção, memória auditiva de curto prazo, imagens visuais e espaciais e velocidade de processamento.

10.8 Child Behavior Checklist (CBCL)

Para avaliação das dimensões comportamental e de competência social, utilizou-se como procedimento de coleta de dados a aplicação do instrumento *Child Behavior Checklist* (CBCL), o qual foi preenchido pelos pais ou responsáveis dos participantes dos grupos em uma sessão individual, com 30 minutos de duração, aproximadamente. A avaliação foi realizada nas instituições de saúde de vinculação do participante, nas escolas ou em clínica particular.

O CBCL (Achenbach, 2001) é um instrumento integrante do Sistema Achenbach de Avaliação Baseada em Evidências (do inglês, “Achenbach System of Empirically Based Assessment” - ASEBA), destinado à avaliação de problemas comportamentais, emocionais e de funcionamento adaptativo de crianças e adolescentes na faixa de idade entre 6 a 18 anos (Achenbach, 2015). É referenciado como o sistema de avaliação psicológica mais utilizado no mundo, traduzido em mais de 70 idiomas (Achenbach & Rescola, 2007) e aplicados em diferentes culturas (Achenbach & Rescola, 2004).

O preenchimento do questionário é realizado por pais ou principais cuidadores e é composto por um total de 120 itens, sendo os sete primeiros voltados à avaliação da competência social da criança ou adolescente em termos de participação em atividades esportivas, passatempos, jogos, entre outros; participação em organizações sociais (tais como clubes e grupos); e trabalhos desempenhados pela criança ou adolescente. Para todos esses itens iniciais, é solicitado que o respondente compare o desempenho da criança ou adolescente em relação a outros de mesma idade, assim como destacar o tempo dedicado a cada tarefa.

Em linhas gerais, a competência social diz respeito à habilidade de alcançar metas pessoais em interações sociais e, simultaneamente, manter relacionamentos positivos com outros indivíduos, de forma consistente ao longo do tempo e em variadas situações. É uma competência que depende das habilidades de cognição social e regulação emocional, necessárias para engajar em comportamentos apropriados em diferentes contextos (Yeates et al., 2007). Trata-se de um construto desenvolvimental, o qual é influenciado por fatores intrapessoais e sociais (Hocking et al., 2015).

Cada escala avaliativa da competência social (Escala de Competência em Atividades, Escala de Competência em Interações Sociais, Escala de Competência em Atividades Escolares e Competência Total, a qual é resultado do somatório dividida pela média comparativa a dados normativos das três escalas anteriores) possui pontuações que refletem o número de itens presentes na vida da criança. Quanto mais atividades a criança estiver envolvida, maior será sua pontuação e, portanto, melhor será seu desempenho em relação à média. Ainda que a criança/adolescente receba pontuações na média nas três escalas que compõem a Escala de Competência Total, a soma delas pode resultar em índice abaixo da média normativa e classificar a criança na faixa limítrofe ou clínica (Achenbach & Rescorla, 2001).

Os demais 113 itens do CBCL compõem a segunda escala do instrumento, a qual é destinada à avaliação de problemas comportamentais presentes nos últimos seis meses, e se subdivide em duas, a Escala de Problemas de Comportamento Internalizante e a Escala de Problemas de Comportamento Externalizante. Estas são respondidas através de escala do tipo *lickert* cujas assertivas correspondem a 0 (quando a assertiva “não é verdadeira”), 1 (quando a afirmação é “um pouco verdadeira ou algumas vezes verdadeira”) e 3 (quando a afirmação é “muito verdadeira ou frequentemente verdadeira”). Exemplos de assertivas são “comporta-se de maneira muito infantil para sua idade”, “chora muito”, “é desobediente em casa”, “é desatento(a) ou distrai-se facilmente”.

O CBCL condensa os problemas de comportamento em oito síndromes, das quais três compõem a Escala de Problemas Internalizantes (ansiedade/depressão, retraimento/depressão, queixas somáticas) e duas escalas compõem a Escala de Problemas Externalizante (comportamento de violação a regras e comportamento agressivo). Os problemas comportamentais podem ser avaliados, ainda, à luz de três síndromes adicionais, a saber, problemas com o contato social, problemas com o pensamento e problemas com a atenção. As pontuações obtidas nas escalas internalizantes, externalizantes e as três síndromes adicionais resultam no cômputo da Escala de Problemas Totais. À semelhança da Escala de Competência Social, ainda que a criança/adolescente receba pontuações na média para as queixas internalizantes ou externalizantes, o somatório delas pode resultar em índice abaixo da média normativa na escala total (Achenbach & Rescorla, 2001).

As respostas são computadas através de software destinado à contagem da pontuação bruta e conversão desta em escores Z, fornecendo classificação correspondente aos escores em termos de competência social, funcionamento adaptativo

e comportamentos internalizantes e Externalizantes. Na escala das síndromes individuais são classificadas como Normal as pontuações abaixo de 65 pontos; Limítrofe, quando são obtidas pontuações entre 65 e 69 pontos; e Clínica, quando as pontuações superam os 69 pontos. Na soma total dos problemas de comportamento e das escalas de Problemas de Comportamento Internalizante e Externalizante são classificadas como Clínica as pontuações acima dos 63 pontos; faixa de classificação Normal as pontuações situadas abaixo dos 60 pontos e; Limítrofe, as pontuações obtidas no intervalo de 60 a 63 pontos.

Quanto à Escala de Competência Social, baixos escores refletem pior competência social da criança. Assim, nas escalas de Competência em Atividades, de Interações Sociais e de Desempenho Acadêmico, os escores obtidos menores que 31 pontos classificam a criança na faixa Clínica; de 31 a 35 pontos, na faixa de classificação Limítrofe; e escores acima dos 35 pontos como Normal. Na Escala de Competência Social Total, os escores situados no intervalo de 37 a 40 pontos classificam a criança na faixa Limítrofe, enquanto que pontuações acima dos 40 pontos e abaixo dos 37 pontos classificam a criança na faixa Normal e Clínica, respectivamente.

11. Procedimento de análise de dados

O desempenho dos participantes dos grupos clínicos e controle foram corrigidos conforme diretrizes dos respectivos manuais técnicos. É importante destacar que,

relativo ao instrumento NEPSY II, uma vez que a validação e normatização dos dados para a população brasileira se encontra em andamento, a pontuação ponderada utilizada foi baseada no manual norte-americano da bateria.

As respostas do CBCL foram computadas por meio do software *Assesment Data Manager* (ADM). Na análise dos resultados foram obtidas as frequências de comportamentos em três faixas de classificação: Limítrofe, Clínica e Normal. Entretanto, dado que o objetivo do presente estudo foi o de sinalizar a presença de desvios do comportamento em relação aos dados normativos e ao grupo controle (e não o de diagnosticar quadros clínicos), as categorias Limítrofe e Clínica foram agrupadas, configurando, assim, duas faixas de classificação: Normal e Alterado. Este desenho metodológico se respalda nas diretrizes contidas no manual do referido instrumento, na assertiva que em sendo o objetivo dicotomizar o desempenho entre normal e alterado, as classificações Limítrofe e Clínica podem ser agrupadas (Achenbach & Rescola, 2004).

As seis escalas do CBCL foram elaboradas a partir dos critérios diagnósticos do IV Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV). Porém, não foram utilizadas no presente estudo devido à defasagem deste manual.

A comparação da proporção de crianças dos grupos clínicos com problemas de comportamento e de competência social e crianças do grupo controle foi realizada por meio do Teste Qui-quadrado de Pearson, adotando-se o valor $p < 0,05$ como parâmetro de rejeição da hipótese nula. Trata-se de teste estatístico aplicado a dados categóricos para avaliar se há independência ou alguma relação entre as variáveis que compõem o estudo.

12. Resultados do Estudo 2

12.1 Caracterização dos participantes

Participaram deste estudo 36 crianças e adolescentes, de ambos os sexos, com idades entre sete e 16 anos no momento da avaliação. Oito crianças e adolescentes compuseram o grupo G1, as quais foram submetidas unicamente à neurocirurgia como modalidade de tratamento. O grupo G2 foi formado por dez participantes, os quais foram submetidos, além da neurocirurgia, a protocolo adjuvante de tratamento (quimioterapia sistêmica e radioterapia de crânio e neuro-eixo). As demais 18 crianças constituíram os grupos controles (G3 e G4), pareadas na proporção 1:1, controlando-se as variáveis sexo, idade e escolaridade.

Tabela 19 - Descrição dos grupos clínicos (G1 e G2) e controles (G3 e G4)

Grupo	Frequência	Percentual
Neurocirurgia	8	22,2
Neurocirurgia, quimioterapia e radioterapia	10	27,8
Grupo Controle - SEM RXT	8	22,2
Grupo Controle - COM RXT	10	27,8

12.2 Relação entre medidas de funcionamento executivo, competência social e problemas de comportamento

A comparação da proporção de crianças e adolescentes dos grupos clínicos com problemas de comportamento, de competência social e alterações executivas e crianças e adolescentes dos grupos controle foi realizada por meio do Teste Qui-quadrado de Pearson, adotando-se o valor $p < 0,05$ como parâmetro de rejeição da hipótese nula.

Os dados resultantes desta análise assinalam contrastes significativos em todas as escalas de Competência Social, notadamente referente ao G2. Quanto aos problemas de comportamento, foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre queixas internalizantes e controle inibitório, entre queixas externalizantes e atenção

seletiva e planejamento, e entre *Problemas Totais* e controle inibitório e fluência verbal fonêmica.

Tabela 20 - Correlação entre a Escala de Competência Social e testes de avaliação das funções executivas (grupos clínicos e controle)

Escala de Competência Social	Competência em Atividades		Interações Sociais		Atividade Escolar		Competência Total	
FE	<i>Pearson Chi-Square</i>	<i>Sig.</i>	<i>Pearson Chi-Square</i>	<i>Sig.</i>	<i>Pearson Chi-Square</i>	<i>Sig.</i>	<i>Pearson Chi-Square</i>	<i>Sig.</i>
IMO	12,893	,005	4,114	,249	20,466	,000	14,601	,002
Atenção Auditiva	2,250	,690	12,000	,017	3,619	,460	11,281	,024
Conjunto de Respostas	11,411	,022	6,107	,191	11,825	,019	9,654	,047
Classificando Animais	12,909	,012	6,434	,169	15,378	,004	14,349	,006
Inibindo respostas	4,087	,252	3,262	,353	21,231	,000	12,714	,005
Produzindo Palavras (Semântica)	8,600	,072	15,840	,003	5,659	,226	7,490	,112
Produzindo Palavras (Letra)	7,988	,046	2,794	,425	13,324	,004	13,327	,004
Relógios	4,396	,355	4,840	,304	2,734	,603	6,109	,191

Nota = Sig. corresponde ao nível de significância estatística. FE corresponde a função executiva e valores em negrito sinalizam os domínios nos quais foi encontrada discrepância estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os grupos de participantes em função do Tipo de Tratamento.

Tabela 21 - Correlação entre a Escala de Problemas de Comportamento e testes de avaliação das funções executivas

Escala de Problemas de Comportamento	Problemas Internalizantes		Problemas Externalizantes		Problemas Totais	
FE	<i>Pearson Chi-Square</i>	<i>Sig.</i>	<i>Pearson Chi-Square</i>	<i>Sig.</i>	<i>Pearson Chi-Square</i>	<i>Sig.</i>
IMO	1,619	,655	3,536	,316	5,487	,139

Atenção Auditiva	2,095	,718	10,929	,027	8,471	,076
Conjunto de Respostas	7,886	,096	1,629	,804	6,980	,137
Classificando Animais	9,049	,060	4,111	,391	5,642	,228
Inibindo respostas	10,786	,013	5,041	,169	17,569	,001
Produzindo Palavras (Semântica)	1,711	,789	5,400	,249	5,563	,234
Produzindo Palavras (Letra)	6,073	,108	1,968	,579	9,131	,028
Relógios	,202	,995	9,603	,048	3,073	,546

Nota = Sig. corresponde ao nível de significância estatística. FE corresponde a função executiva e valores em negrito sinalizam os domínios nos quais foi encontrada discrepância estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os grupos de participantes em função do Tipo de Tratamento.

Quanto à Escala das Síndromes Comportamentais, foram encontradas as seguintes correlações estatisticamente significativas: *Retraimento/depressão* e controle inibitório ($p < 0,05$ para o grupo G2); *Problemas com o contato social* e memória operacional, controle inibitório, fluência verbal semântica e verbal, com valores $p < 0,05$ para o G2; *Problemas de atenção* e atenção seletiva, controle inibitório e fluência verbal semântica, novamente com correlação estatisticamente significativa para o G2; e *Comportamento Agressivo*, atenção seletiva, organização e planejamento, este último com correlação estatisticamente significativa somente para o G1 (tabela 22).

Tabela 22 - Correlação entre a Escala de Síndromes Comportamentais e testes de avaliação das funções executivas

Escala das Síndromes Comportamentais	A/D		R/D		QS		PCS		PP		PA		CVR		CA	
FE	Chi-Square	P*	Chi-Square	P*	Chi-Square	P*	Chi-Square	P*	Chi-Square	P*	Chi-Square	P*	Chi-Square	P*	Chi-Square	P*
IMO	1,071	,784	6,116	,106	3,749	,290	10,159	,017	3,536	,316	6,153	,104	-	-	3,536	,316
Atenção Auditiva	2,250	,690	5,175	,270	1,609	,807	6,359	,174	4,420	,352	11,204	,024	-	-	10,929	,027
Conjunto de Respostas	2,103	,717	6,035	,197	1,938	,747	4,387	,356	5,679	,224	7,350	,118	-	-	1,629	,804
Classificando Animais	5,398	,249	8,557	,073	1,338	,855	8,498	,075	2,945	,567	6,311	,177	-	-	4,111	,391
Inibindo respostas	2,962	,398	9,288	,026	6,575	,087	15,374	,002	3,072	,381	11,843	,008	-	-	5,041	,169
Prod. Pal. (Semântica)	2,025	,731	3,081	,544	1,812	,770	12,449	,014	5,400	,249	16,971	,002	-	-	5,400	,249
Prod. Pal. (Letra)	3,221	,359	3,486	,323	6,415	,093	14,753	,002	1,968	,579	5,693	,128	-	-	1,968	,579
Relógios	4,396	,355	1,782	,776	3,029	,553	4,441	,350	2,605	,626	3,316	,506	-	-	9,603	,048

Nota: V = Valor; A/D = Ansiedade/depressão; R/D = Retraimento/depressão; QS = Queixas somáticas; PCS = Problemas com o contato social; PP = Problemas com o pensamento; PA = Problemas com a atenção; CVR = Comportamento de violação a regras; CA = Comportamento agressivo. FE corresponde a função executiva e valores em negrito sinalizam os domínios em que foi encontrada discrepância estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os grupos de participantes em função do Tipo de Tratamento.

13. Discussão do Estudo 2

O presente estudo teve por objetivo analisar a correlação entre medidas de funções executivas e de competência social e problemas de comportamento de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior. Estudos anteriores apontam associações entre as esferas supracitadas em populações neurotípicas de desenvolvimento (Jacobson, Williford & Pianta, 2011), como também em diferentes populações clínicas (Farrell & Barrett, 2007).

À semelhança de estudos que reportam dificuldades comportamentais e de caráter executivo em grupos de sobreviventes pediátricos de tumores de fossa posterior (Brickman et al., 2012; De Ruiter et al., 2016; De Smet et al., 2009; Ronning et al., 2005; Schreiber et al., 2017; Wolfe et al., 2012), o presente estudo encontrou medidas de funcionamento executivo correlacionadas a problemas de comportamento e de competência social em ambos grupos clínicos estudados.

Tais resultados endossam a proposição da mediação cerebelar em funções não motoras. Schmahmann e Sherman (1998), ao descrever a Síndrome Cognitivo Afetiva do Cerebelo, destacam que, dentre as principais características clínicas desta síndrome, os déficits executivos se sobressaem, o que ajudaria a compreender a correlação entre estes e o comportamento. Schmahmann (2004), na proposição da teoria da Dismetria do Pensamento, problematiza que, similarmente ao seu papel regulador sobre a consistência e adequação dos processos motores, o cerebelo atuaria na modulação dos processos cognitivos e comportamentais. Assim, comprometimentos e disfunções nessa estrutura provocariam o descompasso da habilidade para detectar e corrigir erros entre o resultado pretendido e aquilo que está sendo realizado.

Nesses termos, em sendo o funcionamento executivo uma das alterações mais proeminentes na patologia supracitada, encontra-se a relação com as premissas lurianas

(Luria, 1981), quando na assertiva que o funcionamento executivo exerceria as funções de programação, regulação e verificação das atividades mentais. Desse modo, mesmo na integralidade das funções cognitivas e comportamentais, a desregulação no funcionamento executivo culminaria nas alterações cognitivas e de comportamento.

De modo geral, a correlação entre as medidas de funções executivas, competência social e problemas de comportamento, de maneira similar aos achados abordados no estudo 1 da presente dissertação, demonstrou presença de déficits mais pronunciados no grupo de sujeitos sobreviventes de meduloblastomas, se comparado ao grupo dos astrocitomas e de sujeitos saudáveis (Vaquero et al. 2008), resultados que endossam a proposição de que os déficits executivos se evidenciam de maneira ecológica (Netson et al., 2016; Bull et al., 2015; Lassaleta et al., 2015) e que a radioterapia enquanto modalidade complementar de tratamento oferece riscos mais severos aos sobreviventes (Hanzlik et al., 2015; McCurdy et al., 2016; Raghubar et al., 2016).

De maneira similar a estudos anteriores, as dificuldades se mostraram mais pronunciadas no grupo submetido à radioterapia, achado que se soma à compreensão de que esse grupo de sobreviventes frequentemente sofre consideráveis problemas de caráter executivo, os quais suscitam dificuldades nas esferas comportamental e social, em adição às suas reconhecidas dificuldades de aprendizagem (McCurdy et al., 2016). Os declínios cognitivos e comportamentais, particularmente nos casos de crianças submetidas à radioterapia, podem ser atribuídos a uma capacidade reduzida de obter novas informações, o que resultaria em ritmo de aquisição de habilidades cognitivas significativamente mais lento se comparado ao de crianças de mesma faixa de idade e de escolaridade (Law et al., 2015).

Destaca-se que foram encontradas correlações mais pronunciadas no âmbito da competência social, onde todas as medidas de desempenho executivo avaliadas apresentaram resultado estatisticamente significativo (à exceção da habilidade executiva de organização e planejamento). Conforme problematizado por Wolfe et al. (2013), conceitualmente, uma adequada competência social permite a consistência do comportamento em relação aos outros. Assim, a correlação entre tais dimensões é importante na medida em que diversas funções executivas são requisitadas em situações sociais pragmáticas e, portanto, alterações neste domínio fornecem indícios importantes para a compreensão das dificuldades enfrentadas pelas crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior.

Acerca do funcionamento executivo, reconhece-se que as funções mentais superiores, diferentemente das funções elementares, não se limitam a regiões cerebrais específicas. Elas possuem caráter sistêmico e envolvem diversas estruturas do cérebro, deslocando-se conforme os estágios desenvolvimentais, sendo fruto da interação biológica e sociocultural do indivíduo, resultantes, portanto, da aprendizagem ou de mecanismos de reorganização pós-lesão (Hazin et al., 2010).

Crianças com déficits executivos, tais como rebaixamento na memória operacional, déficits atencionais e problemas com controle inibitório, podem enfrentar dificuldades em habilidades comunicativas e apresentar comportamentos socialmente inadequados, os quais podem se revelar através de hiperatividade, impulsividade, retraimento social, ansiedade e comportamento agressivo (Anderson, 2002). Esse conjunto de alterações pode implicar, por exemplo, em isolamento social, dadas as possíveis dificuldades de interação interpares decorrente dessas dificuldades de ajustamento do comportamento em contextos sociais (Riggs et al., 2006). Consequentemente, os adultos podem aplicar punições frente a tais comportamentos

socialmente desajustados ou isolar a criança do convívio com as demais, o que restringe a capacidade da criança para aprender e praticar como se relacionar de forma apropriada com os outros (Powell, Kytja & Voeller, 2004).

Relativo aos problemas de comportamento, ainda que o grupo submetido a tratamento complementar tenha demonstrado déficits mais severos, observou-se que ambos os grupos clínicos apresentaram déficits significativos em medidas de funcionamento executivo e de problemas de comportamento. Conforme discutido em seções anteriores, a análise das alterações cerebelares tem redimensionado a centralidade de tal estrutura para funções para além da regulação do comportamento motor. Mais ainda, estudos descrevem uma constelação de alterações clínicas relacionadas a patologias cerebelares, as quais incluem distúrbios no funcionamento executivo, déficits visoespaciais, déficits de linguagem e de regulação de comportamento afetivo (Schmahmann & Sherman, 1998; Levisohn et al., 2000; Wells, 2008).

Dentre os resultados encontrados no âmbito da competência social, destaca-se a correlação entre medidas de memória operacional e a competência em atividade escolar. No contexto do desenvolvimento neurotípico, a memória operacional é uma habilidade crucial para a competência escolar, constituindo forte preditor das habilidades acadêmicas nos anos pré-escolares (Alloway & Alloway, 2010). De modo análogo, os resultados encontrados apontam para a correlação entre pior desempenho em tarefas de memória operacional e pior competência em atividade escolar, conforme avaliado por pais e responsáveis dos sujeitos participantes dos grupos clínicos, favorecendo a compreensão de que tais medidas se encontram correlacionadas também em contextos disruptivos de neurodesenvolvimento.

O pior prognóstico é estendido àquelas crianças com alterações executivas, uma vez que estas impactam de modo global no neurodesenvolvimento. Conforme demonstrado no presente estudo, as crianças dos grupos clínicos estudados apresentaram alterações em variados domínios executivos e os mesmos se mostraram estatisticamente correlacionados a medidas de competência social e de problemas de comportamento. Conforme demonstrado pela literatura, o grupo de sobreviventes de tumores de fossa posterior se mostra especialmente vulnerável a essas alterações, dada a mediação cerebelar em funções não motoras.

A literatura sugere que crianças com baixa competência social atreladas a alterações nas funções executivas apresentam riscos mais elevados para desenvolver transtornos psiquiátricos quando adultos (Farrell & Barrett, 2007). Conforme demonstrado em inúmeras condições clínicas (tais como autismo, TDA/H, esquizofrenia, dentre outros; Lezak, 2012), também foi demonstrado no presente estudo a correlação estatisticamente significativa entre problemas de comportamento e funcionamento executivo e, mais especialmente, na competência social. Tal achado coloca os sobreviventes de TFP em posição de risco à emergência de dificuldades ao longo dos anos. Desse modo, identificar essas dificuldades é central para a implementação de estratégias de intervenção que foquem na promoção do funcionamento executivo adequado e socialmente ajustado.

Por fim, consistente com estudos prévios (Patel et al., 2007; Moyer et al., 2012), o presente estudo encontrou correlação estatisticamente significativa entre medidas de atenção seletiva e queixas na esfera da competência social. As crianças do grupo clínico submetido à radioterapia apresentaram menores pontuações em medidas de atenção seletiva e rebaixamento nas escalas de interação social e de competência social. Possivelmente, os declínios neuropsicológicos observados nesse grupo clínico em

particular são reflexo da inabilidade em adquirir novas informações e habilidades em ritmo similar às crianças sem alterações no neurodesenvolvimento, reflexo de falhas no desenvolvimento em processos cognitivos básicos, particularmente a atenção (Palmer et al., 2001).

14. Conclusão

Este trabalho teve por objetivo caracterizar problemas de comportamento e de competência social e analisar a correlação entre tais medidas e o funcionamento executivo de crianças e adolescentes sobreviventes de tumores de fossa posterior. Os resultados encontrados se somam aos achados de publicações anteriores, no que tange à compreensão de que os sobreviventes pediátricos destes tumores frequentemente sofrem consideráveis problemas nas esferas social e comportamental em adição às suas reconhecidas dificuldades de aprendizagem. Ainda assim, permanece o desafio de clarificar as hipóteses subjacentes aos déficits reportados.

Ressalta-se que a literatura tem reportado o maior risco enfrentado pelos sobreviventes de tumores de fossa posterior submetidos a protocolo de tratamento radioterápico, achado que dialoga com o presente estudo. Foi possível concluir que os sujeitos submetidos à radioterapia demonstraram dificuldades pronunciadas nos domínios da competência social em atividades gerais e escolares, como também na esfera das interações sociais, resultado o qual se soma ao achado amplamente reconhecido acerca do efeito deletério desta modalidade na substância branca neuronal em período de crítico neurodesenvolvimento (Holmquist & Scott, 2002).

Contudo, encontrou-se que ambos grupos clínicos estudados apresentaram alterações de comportamento, achado que endossa a hipótese da mediação cerebelar em funções cognitivas, emocionais e comportamentais. Os tumores de fossa posterior proporcionam significativas dificuldades aos sobreviventes, reconhecendo-se que parcela significativa das crianças e adolescentes apresenta, ao longo do seu desenvolvimento, sequelas em seu quadro de saúde e alterações neuropsicológicas. Como consequência, o desempenho acadêmico é amplamente prejudicado, o qual

também sofre influência de problemas de comportamento, de competência social e de funcionamento executivo.

Há, ainda, o fato de que estas crianças se encontram submetidas à situação de elevado estresse decorrente de um difícil diagnóstico e tratamento doloroso, o qual frequentemente impõe mudança de rotina familiar, mudança de escola, dentre outras variáveis, algumas das muitas nuances que podem se fazer presentes nestes quadros clínicos (Woodgate et al., 2016).

Acerca da correlação entre as medidas comportamentais e de funcionamento executivo, os resultados encontrados sinalizam para o que numerosos estudos vêm destacando em anos recentes, no que refere aos efeitos deletérios progressivos do tratamento dos tumores cerebrais sobre funções cognitivas e comportamentais. Conforme defendido por diversos autores (Mulhern & Palmer, 2003; Wolfe et al., 2012; Law et al., 2015), os decréscimos observados refletem o comprometimento de funções basilares, as quais acarretam no comprometimento de habilidades mais sofisticadas que as têm como substrato.

Dada a importância do comportamento e da competência nas interações sociais para o desenvolvimento como um todo, pesquisas adicionais são necessárias para examinar possíveis elementos preditores de tais desajustes, de modo a compreender de modo mais robusto os quadros e contribuir na conformação de estratégias de intervenção que auxiliem a contornar estas dificuldades (Hocking et al. 2015).

Os resultados do presente estudo, apesar de esclarecedores, não podem ser interpretados sem algumas ressalvas. Inicialmente, é necessário frisar que a análise das alterações de comportamento e de competência social foram baseadas no relato dos pais e cuidadores, os quais podem superestimar as dificuldades de ajustamento das crianças após o tratamento (Dessens et al., 2016; Emond et al., 2016; Schultz et al., 2007). Uma

das maneiras de verificar esse viés seria incluir múltiplos informantes, inclusive os próprios sobreviventes, de modo a clarificar as medidas avaliadas.

Uma segunda limitação diz respeito ao pequeno recorte amostral da presente dissertação, no entanto, este entrave se justifica pela raridade diagnóstica dos tumores de fossa posterior na infância e pela alta mortalidade associada aos quadros. Há, ainda, o fato de que a presente pesquisa foi realizada nos estados do Rio Grande do Norte e da Paraíba, os quais apresentam características sociodemográficas que influenciaram no recorte amostral da população pesquisada.

Os achados do presente estudo decerto convergem à constatação que estudar as inúmeras facetas do comportamento é preservar a riqueza da realidade humana na sua complexidade. Para além da obtenção de medidas as quais padronizam e normatizam os fenômenos psicológicos a partir de parâmetros normativos do comportamento humano, estabelece-se o desafio de contemplar a interdependência e co-construção das dimensões aqui investigadas, jamais podendo ser compreendido de forma fragmentada e isolada (Luria, 1992). Coloca-se, portanto, o desafio de compreender as raízes processuais, as quais formam a complexidade do comportamento.

Por fim, espera-se que os resultados do presente estudo possam subsidiar a avaliação dos riscos e benefícios das modalidades de tratamento, como também possam auxiliar na configuração de estratégias de reabilitação e intervenção neuropsicológica aos sobreviventes, auxiliando pais, cuidadores e profissionais responsáveis a compreender melhor os quadros.

15. Referências

- Aarsen, F. K., Paquier, P. F., Arts, W. F., Van Veelen, M. L., Michiels, E., Lequin, M., et al (2009). Cognitive deficits and predictors 3 years after diagnosis of a pilocytic astrocytoma in childhood. *J Clin Oncol.*;27(21):3526–32.
- Aarsen, F. K., Van Dongen, H. R., Paquier, P., Van Mourik, M., & Catsman-Berrevoets, C. E. (2004). Long-Term Sequelae in Children After Cerebellar Astrocytoma Surgery. *Neurology*, (62), 1311–1316.
- Achenbach, T. M (1991). Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 profile. Burlington: Department of Psychiatry, University of Vermont.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2001). *Manual for the ASEBA school-age forms and profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Centre for Children, Youth and Families.
- Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., Mikiewicz, O. (2002). Relationships Between Cognitive and Behavioral Measures of Executive Function in Children With Brain Disease. *Child Neuropsychology*, 8(4), 231-240.
- Anderson, V. A., Godfrey, C., Rosenfeld, J. V., & Catroppa, C. (2012). Predictors of Cognitive Function and Recovery 10 Years After Traumatic Brain Injury in Young Children. *PEDIATRICS*, 129(2), 254–261. <http://doi.org/10.1542/peds.2011-0311>
- Annett, R. D., Patel, S. K. & Phipps, S. (2015). Monitoring and Assessment of Neuropsychological Outcomes as a Standard of Care in Pediatric Oncology. *Pediatr Blood Cancer*, 62, 460–513. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.25749>
- Aukema, E. J., Caan, M. W. A., Oudhuis, N., Majoie, C. B. L. M., Vos, F. M., Reneman, L., ... Schouten-van Meeteren, A. Y. N. (2009). White Matter Fractional Anisotropy Correlates With Speed of Processing and Motor Speed in Young Childhood Cancer Survivors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 74(3), 837–843. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.060>
- Backenson, E. M., Holland, S. C., Kubas, H. A., Fitzner, K. R., Wilcox, G., Carmichael, J. A., ... Hale, J. B. (2015). Psychosocial and Adaptive Deficits Associated With Learning Disability Subtypes. *Journal of Learning Disabilities*, 48(5), 511–522. <http://doi.org/10.1177/0022219413511861>
- Baillieux, H., De Smet, H. J., Lesage, G., Paquier, P., De Deyn, P. P., & Mariën, P. (2006). Neurobehavioral alterations in an adolescent following posterior fossa tumor resection. *Cerebellum*, 5(4), 289–295. <http://doi.org/10.1080/14734220601009606>
- Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammer, R., Karchemskiy, A., Reiss, A. L. (2005). White matter development during childhood and adolescence:

- A cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cerebral Cortex*, 15(12), 1848–1854. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhi062>
- Beauchamp, M. H., & Anderson, V. (2010). SOCIAL: An integrative framework for the development of social skills. *Psychological Bulletin*, 136, 39–64.
- Beebe, D. W., Ris, D. M., & hacabrees, E. (2001). Location may not affect IQ and adaptive outcome in pediatric cerebellar tumors. Paper presented at the International Neuropsychological Society, Toronto.
- Beebe, D. W., Ris, M. D., Armstrong, F. D. (2005). Cognitive and adaptive outcome in low-grade pediatric cerebellar astrocytomas: evidence of diminished cognitive and adaptive functioning. *J Clin Oncol*, 23 (22): 5198-204.
- Blix, I., & Birkeland, M. S. (2015). posttraumatic growth and centrality of event: A longitudinal study in the aftermath of the 2011 Oslo Bombing. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 7, 18–23.
- Bonner, M. J., Hardy, K. K., Willard, V. W., & Gururangan, S. (2009). Additional Evidence of a Nonverbal Learning Disability in Survivors of Pediatric Brain Tumors. *Children's Health Care*, 38 (December 2014), 49–63. <http://doi.org/10.1080/02739610802615849>
- Bonner, M. J., Hardy, K. K., Willard, V. W., Anthony, K. K., Hood, M., & Gururangan, S. (2008). Social Functioning and Facial Expression Recognition in Survivors of Pediatric Brain Tumors. *Journal of Pediatric Psychology*, 33(10), 1142–1152. <http://doi.org/10.1093/jpepsy/jsn035>
- Brinkman, T. M., Palmer, S. L., Chen, S., Zhang, H., Evankovich, K., Swain, M. A., Gajjar, A. (2012). Parent-reported social outcomes after treatment for pediatric embryonal tumors: A prospective longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, 30(33), 4134–4140. <http://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.6702>
- Budisavljevic, S., & Ramnani, N. (2012). Cognitive deficits from a cerebellar tumour: a historical case report from Luria's Laboratory. *Cortex*, 48(1), 26–35. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.07.001>
- Buono, L. A., Morris, M. K., Morris, R. D., Krawiecki, N., Norris, F. H., Foster, M. A., & Copeland, D. R. (1998). Evidence for the Syndrome of Nonverbal Learning Disabilities in Children with Brain Tumors. *Child Neuropsychology*, 4(2), 144–157. <http://doi.org/10.1076/chin.4.2.144.3184>
- Cabrera, S., Edelstein, K., Mason, W. P., & Tartaglia, M. C. (2016). Assessing behavioral syndromes in patients with brain tumors using the frontal systems behavior scale (FrSBe). *Neuro-Oncology Practice*, 3(June), 1–7. <http://doi.org/10.1093/nop/npv055>
- Cantelmi, D., Schweizer, T. A., & Cusimano, M. D. (2008). Role of the cerebellum in the neurocognitive sequelae of treatment of tumours of the posterior fossa: an update. *The Lancet Oncology*, 9(6), 569–576. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70148-7](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70148-7)

- Carey, M. E., Barakat, L. P., Foley, B., Gyato, K., & Phillips, P. C. (2001). Neuropsychological functioning and social functioning of survivors of pediatric brain tumors: Evidence of nonverbal learning disability. *Child Neuropsychology*, 7(4), 265–272. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1076/chin.7.4.265.8730>
- Catsman-Berrevoets, C. E., & Aarsen, F. K. (2010). The spectrum of neurobehavioural deficits in the Posterior Fossa Syndrome in children after cerebellar tumour surgery. *Cortex*, 46(7), 933–946. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.10.007>
- Chapman, C. A., Waber, D. P., Bernstein, J. H., Pomeroy, S. L., LaVally, B., Sallan, S. E., et al. (1995). Neurobehavioral and neurologic outcome in long-term survivors of posterior fossa brain tumors: Role of age and perioperative factors. *Journal of Child Neurology*, 10, 209–212.
- Chevignard, M., Câmara-Costa, H., Doz, F., & Dellatolas, G. (2016). Core deficits and quality of survival after childhood medulloblastoma: a review: Table 1. *Neuro-Oncology Practice*, (February), npw013. <http://doi.org/10.1093/nop/npw013>
- Clebis, V. H., Pinheiro, K. M., Martins, A. B., Feltran, D. K. M., Harano, R. M., Ozawa, P. M. M., Ariza, C. B., Oliveira, G. G., Watanabe, M. A. E. (2015). Medulloblastoma: aspectos histológicos, moleculares e imunopatológicos. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*. 36:117-128. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0367.201v36n1p117>
- Coelho, R. V. de S., Sasson, T. M. dos S., Rezende, R. M., Elias, C. L. L. F. (2015). Atraso diagnóstico em tumor do sistema nervoso central: relato de um astrocitoma pilocítico mesencefálico em pré-escolar. *Revista de Pediatria SOPERJ*. 15:29-33.
- Daly, D. D., Love, J. G. (1958). Akinetic mutism. *Neurology*; 8: 238–42.
- De Ruiter, M. A., Schouten-van Meeteren, A. Y. N., van Vuurden, D. G., Maurice-Stam, H., Gidding, C., Beek, L. R., Grootenhuis, M. A. (2016). Psychosocial profile of pediatric brain tumor survivors with neurocognitive complaints. *Quality of Life Research*, 25(2), 435–446. <http://doi.org/10.1007/s11136-015-1091-7>
- Dessens, A. B., van Herwerden, M. C., Aarsen, F. K., Birnie, E., & Catsman-Berrevoets, C. E. (2016). Health-related quality of life and emotional problems in children surviving brain tumor treatment: A descriptive study of 2 cohorts. *Pediatric Hematology and Oncology*, 18(June), 1–13. <http://doi.org/10.1080/08880018.2016.1191101>
- Dessens, A. B., van Herwerden, M. C., Aarsen, F. K., Birnie, E., & Catsman-Berrevoets, C. E. (2016). Health-related quality of life and emotional problems in children surviving brain tumor treatment: A descriptive study of 2 cohorts. *Pediatric Hematology and Oncology*, 18(June), 1–13. <http://doi.org/10.1080/08880018.2016.1191101>

- Dietrich, J., Prust, M., & dieter, J. (2015). Review Chemotherapy, Cognitive Impairment And Hippocampal Toxicity. *Neuroscience*, (June). <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.016>
- Emond, A., Edwards, L., Peacock, S., Norman, C., & Evangelii, M. (2016). Social competence in children and young people treated for a brain tumour. *Support Care Cancer*, 4587–4595. <http://doi.org/10.1007/s00520-016-3301-4>
- Farrell, L. J., & Barrett, P. M. (2007). Prevention of childhood emotional disorders: reducing the burden of suffering associated with anxiety and depression. *Child and Adolescent Mental Health*, 12, 58-65. doi: 10.1111/j.1475-3588.2006.00430.x
- Fawcett, A. L., Payne S, Howell, C. (2007). Methods of assessment and sources of assessment data. In: Fawcett AL, editor. Principles of assessment and outcome measurement for occupational therapists and physiotherapists. Theory, skills and application. Chichester, UK: Wiley; 45–90.
- Fidler, M. M. M., Ziff, O. J. O. J., Wang, S., Cave, J., Janardhanan, P., Winter, D. L. D. L., ... Hawkins, M. M. M. M. (2015). Aspects of mental health dysfunction among survivors of childhood cancer. *British Journal of Cancer*, 113(7), 1121–32. <http://doi.org/10.1038/bjc.2015.310>
- Fleitlich-Bilyk, B. Goodman R. (2004). Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; Jun;43(6):727-34.
- Fryer, S. L., Frank, L. R., Spadoni, A. D., Theilmann, R. J., Nagel, B. J., Schweinsburg, A. D., & Tapert, S. F. (2008). Microstructural integrity of the corpus callosum linked with neuropsychological performance in adolescents. *Brain and Cognition*, 67(2), 225–233. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.01.009>
- Fuemmeler, B. F., Elkin, T. D., & Mullins, L. L. (2002). Survivors of childhood brain tumors: behavioral, emotional, and social adjustment. *Clin.Psychol.Rev.*, 22(4), 547–585. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12094511>
- Garcia, D., Gomes, E. R. de O., Garcia, B. B., Silva, D. S. L. da, & Hazin, I. (2014). Neuropsicologia e Oncologia Pediátrica : um diálogo em emergência. *Interação Psicol.*, 18(3), 353–363.
- Gottwald, B; et al. (2004). Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75:1524–1531.
- Grossauer, S., Koeck, K., Kau, T., Weber, J., & Vince, G. H. (2015). Behavioral disorders and cognitive impairment associated with cerebellar lesions. *Journal of Molecular Psychiatry*, 3(1), 5. <http://doi.org/10.1186/s40303-015-0009-1>
- Gudrunardottir, T., Lannering, B., Remke, M., Taylor, M. D., Wells, E. M., Keating, R. F., & Packer, R. J. (2014). Treatment developments and the unfolding of the

- quality of life discussion in childhood medulloblastoma: A review. *Child's Nervous System*, 30(6), 979–990. <http://doi.org/10.1007/s00381-014-2388-5>
- Hanzlik, E., Woodrome, S. E., Abdel-Baki, M., Geller, T. J., & Elbabaa, S. K. (2015). A systematic review of neuropsychological outcomes following posterior fossa tumor surgery in children. *Child's Nervous System*, 31(10), 1869–1875. <http://doi.org/10.1007/s00381-015-2867-3>
- Hardy, K. K., Willard, V. W., Watral, M. A., & Bonner, M. J. (2010). Perceived Social Competency in Children With Brain Tumors: Comparison Between Children on and off Therapy. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 27(3), 156–163. <http://doi.org/10.1177/1043454209357918>
- Harrison, D. W. (2015). *Brain Asymmetry and Neural Systems*. Switzerland: Springer International Publishing.
- Hazin, I., Garcia, D., Gomes, E., Leite, D., Balaban, B., Guerra, A., & Vilar, C. (2015). Desempenho Intelectual Pós Tratamento de Câncer: Um Estudo com Crianças. *Psicologia: Reflexão E Crítica*, 28(3), 565–573. <http://doi.org/10.1590/1678-7153.201528315>
- Hirsch, J. F., Renier, D., Czernichow, P., & Benveniste, L. (1979). Medulloblastoma in Childhood. Survival and Functional Results, 48(September 1978), 24–27.
- Hocking, M. C., McCurdy, M., Turner, E., Kazak, A. E., Noll, R. B., Phillips, P., & Barakat, L. P. (2015). Social competence in pediatric brain tumor survivors: Application of a model from social neuroscience and developmental psychology. *Pediatric Blood & Cancer*, 62(3), 375–384. <http://doi.org/10.1002/pbc.25300>
- Holland, A. A. (2013). Neuropsychological Comparison of Pediatric Medulloblastoma and Pilocytic Astrocytoma : Existing Knowledge and Future Directions. *The New School Psychology Bulletin*, 10(1).
- Holmquist, L. A., & Scott, J. (2002). Treatment , Age , and Time-Related Predictors of Behavioral Outcome in Pediatric Brain Tumor Survivors. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 9(4), 315–321.
- Hoppe-Hirsch, E., Lellouch-Tubiana, A., Sainte-Rose, C, Pierre-Kahn, A., & Hirsch, J. F. (1990). Medulloblastoma in childhood: Progressive intellectual deterioration. *Child's Nervous System*, 6, 60-65.
- INCA (2008). Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. / Instituto Nacional de Câncer.
- _____. (2016). Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/ Instituto Nacional do Câncer.
- Jacobson LA, Williford AP, Pianta RC. (2011). The role of executive function in children's competent adjustment to middle school. *Child Neuropsychology*; 17:255– 280.10.1080/09297049.2010.535654 [PubMed: 21246422]

- Jacobson, L. A. (2016). Associations among treatment-related neurological risk factors and neuropsychological functioning in survivors of childhood brain tumor. *Journal of Neuro-Oncology*, 127(1), 137–144. <http://doi.org/10.1007/s11060-015-2021-9>
- Joly, F., Giffard, B., Rigal, O., Ruiter, M. B. De, Small, B. J., Dubois, M., Castel, H. (2015). Impact of Cancer and Its Treatment on Cognitive Function: Advances in Research from the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and Update *Journal of Pain and Symptom Management*. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.06.019>
- Kahalley, L. S., Conklin, H. M., Tyc, V. L., Hudson, M. M., Wilson, S. J., Wu, S., Hinds, P. S. (2013). Slower processing speed after treatment for pediatric brain tumor and acute lymphoblastic leukemia. *Psychooncology*, 22(9), 1979–1986. <http://doi.org/10.1002/pon.3255>
- Kaiser, J., Bledowski, C., & Dietrich, J. (2014). Neural correlates of chemotherapy-related cognitive impairment. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 54C, 33–50. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.01.010>
- Kieffer, V., Chevignard, M. P., Dellatolas, G., Puget, S., Dhermain, F., Grill, J., Dufour, C. (2018). Intellectual, educational, and situation-based social outcome in adult survivors of childhood medulloblastoma. *Developmental Neurorehabilitation*, 0(0), 1–8. <http://doi.org/10.1080/17518423.2018.1424262>
- Knight, S. J., Conklin, H. M., Palmer, S. L., Schreiber, J. E., Armstrong, C. L., Wallace, D., Gajjar, A. (2014). Working memory abilities among children treated for medulloblastoma: Parent report and child performance. *Journal of Pediatric Psychology*, 39(5), 501–511. <http://doi.org/10.1093/jpepsy/jsu009>
- Koustenis, E., Hernáiz Driever, P., De Sonnevile, L., & Rueckriegel, S. M. (2016). Executive function deficits in pediatric cerebellar tumor survivors. *European Journal of Paediatric Neurology*, 20(1), 25–37. <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.11.001>
- Krivitzky, L. S., Walsh, K. S., Fisher, E. L., & Berl, M. (2015). Executive functioning profiles from the BRIEF across pediatric medical disorders: Age and diagnosis factors. *Child Neuropsychology*, 22(7), 870–88. <http://doi.org/10.1080/09297049.2015.1054272>
- Landier, W., Armenian, S., Bhatia, S. (2015). Late Effects of Childhood Cancer and Its Treatment. *Childhood Cancer Late effects Treatment*, 62, 275–300.
- Lanier, J. C., & Abrams, A. N. (2016). Posterior fossa syndrome: Review of the behavioral and emotional aspects in pediatric cancer patients. *Cancer*, 1–9. <http://doi.org/10.1002/cncr.30238>

- Lassaletta, A., Bouffet, E., Mabbott, D., & Kulkarni, A. V. (2015). Functional and neuropsychological late outcomes in posterior fossa tumors in children. *Child's Nervous System*, 31(10), 1877–1890. <http://doi.org/10.1007/s00381-015-2829-9>
- Law, N., Moxon-Emre, I., Bouffet, E., Taylor, M. D., Bartels, U., Scantlebury, N., ... Mabbott, D. J. (2016). Behavior And Temperament In Children Treated For Pediatric Medulloblastoma With Postoperative Cerebellar Mutism Syndrome. *Neuro-Oncology*, 18, 2016.
- Law, N., Smith, M. Lou, Greenberg, M., Bouffet, E., Taylor, M. D., Laughlin, S., Mabbott, D. (2015). Executive function in paediatric medulloblastoma: The role of cerebrocerebellar connections. *Journal of Neuropsychology*. <http://doi.org/10.1111/jnp.12082>
- Levisohn, L.; Cronin-Golomb, A.; Schmahmann, J. D. (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain*, 123: 1041-1050.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th Ed.). New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4^a ed.). New York: Oxford University Press.
- Little, L. (1999). The Misunderstood Child: The Child With a Nonverbal Learning Disorder. *JSPN*, 4(3), 113–122.
- Little, S. S. (1993). Nonverbal Learning Disabilities and Socioemotional Functioning - a review of recent literature. *Journal of Learning Disabilities*, 26(10), 653–665.
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6), 803–820. <http://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
- Luria, A. R. (1961). The role of speech in the regulation of normal and abnormal behavior. Oxford: Pergamon.
- Luria, A. R. (1966). *Higher Cortical Functions in Man*. New York, NY: Basic Books.
- Luria, A. R. (1992). *A Construção da Mente*. São Paulo: Ícone.
- Mabbott, D. J., Spiegler, B. J., Greenberg, M. L., Rutka, J. T., Hyder, D. J., & Bouffet, E. (2005). Serial evaluation of academic and behavioral outcome after treatment with cranial radiation in childhood. *Journal of Clinical Oncology*, 23(10), 2256–2263. <http://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.158>
- Mammarella, I. C., & Cornoldi, C. (2013). An analysis of the criteria used to diagnose children with Nonverbal Learning Disability (NLD). *Child Neuropsychology : A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, (May 2013), 37–41. <http://doi.org/10.1080/09297049.2013.796920>

- Mammarella, I. C., Ghisi, M., Bomba, M., Bottesi, G., Caviola, S., Broggi, F., & Nacinovich, R. (2016). Anxiety and Depression in Children With Nonverbal Learning Disabilities, Reading Disabilities, or Typical Development. *Journal of Learning Disabilities*, 49(2), 130–139. <http://doi.org/10.1177/0022219414529336>
- Mariën, P., & Beaton, A. (2014). The enigmatic linguistic cerebellum: clinical relevance and unanswered questions on nonmotor speech and language deficits in cerebellar disorders. *Cerebellum & Ataxias*, 1(1), 12. <http://doi.org/10.1186/2053-8871-1-12>
- Matte, Richard R.; Bolaski, J. A. (1998). Nonverbal Learning Disabilities: an overview. *Intervention in School and Clinic*, 34(1), 39–42.
- McCurdy, M. D., Rane, S., Daly, B. P., & Jacobson, L. A. (2016). Associations among treatment-related neurological risk factors and neuropsychological functioning in survivors of childhood brain tumor. *Journal of Neuro-Oncology*, 127(1), 137–144. <http://doi.org/10.1007/s11060-015-2021-9>
- Merriman, J. D., Von Ah, D., Miaskowski, C., & Aouizerat, B. E. (2013). Proposed mechanisms for cancer- and treatment-related cognitive changes. *Seminars in Oncology Nursing*, 29(4), 260–9. <http://doi.org/10.1016/j.soncn.2013.08.006>
- Millard, N. E., De Braganca, K. C. (2015). Medulloblastoma. *Journal of Child Neurology*, 31(12), 1341–1353. <http://jcn.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0883073815600866>
- Miller, N. G., Reddick, W. E., Kocak, M., Glass, J. O., Löbel, U., Morris, B., ... Patay, Z. (2010). Cerebellocerebral diaschisis is the likely mechanism of postsurgical posterior fossa syndrome in pediatric patients with midline cerebellar tumors. *American Journal of Neuroradiology*, 31(2), 288–294. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A1821>
- Moxon-Emre, I., Bouffet, E., Taylor, M. D., Laperriere, N., Sharpe, M. B., Laughlin, S., Mabbott, D. J. (2016). Vulnerability of white matter to insult during childhood: evidence from patients treated for medulloblastoma. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 18(July), 1–12. <http://doi.org/10.3171/2016.1.PEDS15580>
- Moyer, K. H., Willard, V. W., Gross, A. M., Netson, K. L., Ashford, J. M., Kahalley, L. S., Conklin, H. M. (2012). The impact of attention on social functioning in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia and brain tumors. *Pediatric Blood & Cancer*, 59(7), 1290–5. <http://doi.org/10.1002/pbc.24256>
- Mulhern, R. K., White, H. A., Glass, J. O., Kun, L. E., Leigh, L., Thompson, S. J., & Reddick, W. E. (2004). Attentional functioning and white matter integrity among survivors of malignant brain tumors of childhood. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(2), 180–189. <http://doi.org/10.1017/S135561770410204X>
- Muzumdar, D., & Ventureyra, E. C. (2010). Treatment of posterior fossa tumors in children. *Expert Rev Neurother*, 10(4), 525–546. <http://doi.org/10.1586/ern.10.28>

- Nascimento, E. & Figueiredo, V. L. M. (2002). WISC III e WAIS III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para o uso no Brasil. *Psicologia Reflexão e Crítica*, 15 (3), 603-611.
- Ottensmeier, H., Zimolong, B., Wolff, J. E., Ehrich, J., Galley, N., Von Hoff, K., Rutkowski, S. (2015). Neuropsychological short assessment of disease- and treatment-related intelligence deficits in children with brain tumours. *European Journal of Paediatric Neurology*, 19(3), 298-307. <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.12.019>
- Packiam, T., & Alloway, R. G. (2010). Investigating the predictive roles of working memory and IQ in academic attainment. *Journal of Experimental Child Psychology*, 106(1), 20-29. <http://doi.org/10.1016/j.jecp.2009.11.003>
- Palmer, S. L. (2008). Neurodevelopmental Impacts On Children Treated for Medulloblastoma: a Review and Proposed Conceptual Model. *Dev Disabil Res Rev*, 14(3), 203-210. <http://doi.org/10.1002/ddrr.32>.
- Palmer, S. L., & Leigh, L. (2009). Survivors of Pediatric Posterior Fossa Tumors: Cognitive Outcome, Intervention, and Risk-based Care. *European Journal of Oncology Nursing*, 13(3), 171-178. <http://doi.org/10.1016/j.ejon.2008.09.002>.Survivors
- Palmer, S. L., Armstrong, C., Onar-Thomas, A., Wu, S., Wallace, D., Bonner, M. J., Gajjar, A. (2013). Processing speed, attention, and working memory after treatment for medulloblastoma: an international, prospective, and longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(28), 3494-3500. <http://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.4775>
- Palmer, S. L., Glass, J. O., Li, Y., Ogg, R., Qaddoumi, I., Armstrong, G. T., ... Reddick, W. E. (2012). White matter integrity is associated with cognitive processing in patients treated for a posterior fossa brain tumor. *Neuro-Oncology*, 14(9), 1185-1193. <http://doi.org/10.1093/neuonc/nos154>
- Palmer, S. L., Golubeva, O., Reddick, W. E., et al. (2001). Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: A longitudinal analysis. *J Clin Oncol*; 19:2302-2308.
- Papazian, O., Alfonso, I., & Luzondo, R. J. (2006). Trastornos de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol*, 42(área 46), 45-50.
- Pastore, V., Colombo, K., Villa, F., Galbiati, S., Adduci, A., Poggi, G., Strazzer, S. (2013). Psychological and adjustment problems due to acquired brain lesions in pre-school-aged patients. *Brain Injury*, 27(6), 677-684. <http://doi.org/10.3109/02699052.2013.775482>
- Patel, S. K., Lai-Yates, J. J., Jonathan, W. A., Katz, E. R. (2007). Attention Dysfunction and Parent Reporting in Children With Brain Tumors. *Pediatr Blood Cancer*; 49:970-974

- Powell, K. B., Kytja, K. S., & Voeller, M. D. (2004). Prefrontal executive function syndromes in children. *Journal of Child Neurology*, 19, 785-797. doi: 10.1177/08830738040190100801
- Raghubar, K. P., Mahone, E. M., Yeates, K. O., Cecil, K. M., Makola, M., & Ris, M. D. (2016). Working memory and attention in pediatric brain tumor patients treated with and without radiation therapy. *Child Neuropsychology*, 7049(May), 1-13. <http://doi.org/10.1080/09297049.2016.1183608>
- Rapoport, M., Reekum, R. Van, & Mayberg, H. (2000). The Role of the Cerebellum in Cognition and Behavior: A Selective Review. *Journal Of Neuropsychiatry*, 193-198. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12.2.193>
- Reddick, W. E., White, H. A., Glass, J. O., Wheeler, G. C., Thompson, S. J., Gajjar, A., Mulhern, R. K. (2003). Developmental model relating white matter volume to neurocognitive deficits in pediatric brain tumor survivors. *Cancer*, 97(10), 2512-2519. <http://doi.org/10.1002/cncr.11355>
- Ribi, K., Relly, C., Landolt, M. A., Alber, F. D., Boltshauser, E., & Grotzer, M. A. (2005). Outcome of medulloblastoma in children: Long-term complications and quality of life. *Neuropediatrics*, 36(6), 357-365. <http://doi.org/10.1055/s-2005-872880>
- Riggs, N. R., Greenberg, M. T., Kusche, C. A., & Pentiz, M. A. (2006). The educational role of neurocognition in the behavioural outcomes of a social-emotional prevention program in elementary school students: Effects of the PATHS curriculum. *Prevention Science*, 1, 91-102. doi: 10.1007/s11121-005-0022-1.
- Riva, D., & Giorgi, C. (2000). The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain: A Journal of Neurology*, 123 (5), 1051-61. <http://doi.org/10.1093/brain/123.5.1051>
- Robinson, K. E., Pearson, M. M., Cannistraci, C. J., Anderson, A. W., Kuttesch, J. F., Wymer, K., ... Compas, B. E. (2014). Functional neuroimaging of working memory in survivors of childhood brain tumors and healthy children: Associations with coping and psychosocial outcomes. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, (August), 1-24. <http://doi.org/10.1080/09297049.2014.924492>
- Roddy, E., & Mueller, S. (2016). Late Effects of Treatment of Pediatric Central Nervous System Tumors. *J Child Neurol*, 31(2), 237-254. <http://doi.org/10.1177/0883073815587944>
- Ronning, C., Sundet, K., Due-Tønnessen, B., Lundar, T., Helseth, E. (2005). Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumor in childhood. *Pediatric Neurosurgery*, 41:15-21. [PubMed: 15886508]

- Roostaei, T., Nazeri, A., Sahraian, M. A., & Minagar, A. (2014). The human cerebellum: A review of physiologic neuroanatomy. *Neurologic Clinics*, 32(4), 859–869. <http://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.07.013>
- Ross, S. G., Northman, L., Morris, M., Green, A. L., Ullrich, N. J. (2014). Cerebellar Mutism After Posterior Fossa Tumor Resection: Case Discussion and Recommendations for Psychoeducational Intervention. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 31(2) 78 –83. <http://doi.org/10.1177/1043454213518975>
- Sadighi, Z., Vats, T., & Khatua, S. (2012). Childhood Medulloblastoma: The Paradigm Shift in Molecular Stratification and Treatment Profile. *Journal of Child Neurology*, 27(10), 1302–1307. <http://doi.org/10.1177/0883073812449690>
- Salman, M. S., & Tsai, P. (2016). The Role of the Pediatric Cerebellum in Motor Functions, Cognition, and Behavior: A Clinical Perspective. *Neuroimaging Clinics of North America*, 26(3), 317–329. <http://doi.org/10.1016/j.nic.2016.03.003>
- Scantlebury, N., Bouffet, E., Laughlin, S., Strother, D., McConnell, D., Hukin, J., ... Mabbott, D. J. (2016). White matter and information processing speed following treatment with cranial-spinal radiation for pediatric brain tumor. *Neuropsychology*, 30(4), 425–438. <http://doi.org/10.1037/neu0000258>
- Schmahmann, J. D. (1991). An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol*. 48(11):1178-87.
- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121(4), 561–579. <http://doi.org/10.1093/brain/121.4.561>
- _____. (2004). Disorders of the Cerebellum: Ataxia, Dysmetria of Thought, and the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 16:3.
- Schreiber, J. E., Palmer, S. L., Conklin, H. M., Mabbott, D. J., Michelle, A., Author, C., Jude, S. (2017). Posterior fossa syndrome and long-term neuropsychological outcomes among children treated for medulloblastoma on a multi-institutional, prospective study. (*No Prelo*).
- Schulte, F. (2015). Social competence in pediatric brain tumor survivors: breadth versus depth. *Curr Opin Oncol*. 27: 306-310. <http://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000193>.
- Schultz, K. A. P., Ness, K. K., Whitton, J., Recklitis, C., Zebrack, B., Robison, L. L., Mertens, A. C. (2007). Behavioral and Social Outcomes in Adolescent Survivors of Childhood Cancer : A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, 25(24), 3649–3656. <http://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.2486>

- Segal, D., & Karajannis, M. A. (2016). Pediatric Brain Tumors: An Update. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 46(7), 242–250. <http://doi.org/10.1016/j.cppeds.2016.04.004>
- Shah, S. S., Dellarole, A., Peterson, E. C., Bregy, A., Komotar, R., Harvey, P. D., Elhammady, M. S. (2015). Long-term psychiatric outcomes in pediatric brain tumor survivors. *Childs Nerv Syst*, 31(5), 653–663. <http://doi.org/10.1007/s00381-015-2669-7>
- Short, S. J., Elison, J. T., Goldman, B. D., Styner, M., Gu, H., Connelly, M., Gilmore, J. H. (2013). Associations between white matter microstructure and infants' working memory. *NeuroImage*, 64(1), 156–166. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.021>
- Silva, N. S. (1999). Tumores do sistema nervoso central. *Pediatria Moderna*. 35, 8: 635–640.
- Spennato, P., Nicosia, G., Quaglietta, L., Donofrio, V., Mirone, G., Di Martino, G., Cinalli, G. (2015). Posterior fossa tumors in infants and neonates. *Child's Nervous System*, 31(10), 1751–1772. <http://doi.org/10.1007/s00381-015-2783-6>
- Spreen, O. (2011). Nonverbal learning disabilities: A critical review. *Child Neuropsychology*, 17(5), 418–443. <http://doi.org/10.1080/09297049.2010.546778>
- Starkweather, A. R., Sherwood, P., Lyon, D. E., McCain, N. L., Bovbjerg, D. H., & Broadbush, W. C. (2011). A biobehavioral perspective on depressive symptoms in patients with cerebral astrocytoma. *Journal of Neuroscience Nursing*, 43(1), 17–28. <http://doi.org/10.1097/JNN.0b013e3182029859>
- Steinlin, M., Imfeld, S., Zulauf, P., Bolthausen, E., Lovblad, K.-O., Luthy, A. R., et al. (2003). Neuropsychological long-term sequelae after posterior fossa tumour resection during childhood. *Brain*, 126, 1998–2008.
- Stoodley, C. J., & Limperopoulos, C. (2016). Structure-function relationships in the developing cerebellum: Evidence from early-life cerebellar injury and neurodevelopmental disorders. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 1–9. <http://doi.org/10.1016/j.siny.2016.04.010>
- Stoodley, C. J.; Schmahmann, J. D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*, 46(7): 831–844. doi:10.1016/j.cortex.2009.11.008
- Tabatabaei, S. M., Seddighi, A., Seddighi, A. S. (2012). Posterior Fossa Tumor in Children. *Iran. J. Child. Neurol.* 6(2): 19–24.
- Tamburrini, G., Frassanito, P., Chieffo, D., Massimi, L., Caldarelli, M., Di Rocco, C. (2015). Cerebellar mutism. *Childs Nerv Syst*, 31:1841–1851 DOI 10.1007/s00381-015-2803-6
- Tonning Olsson, I., Perrin, S., Lundgren, J., Hjorth, L., & Johanson, A. (2014). Long-term cognitive sequelae following pediatric brain tumor related to medical risk

- factors, age and gender. *Pediatric Neurology*, 51, 515–521. <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.011>
- Ullrich, N. J., & Embry, L. (2012). Neurocognitive Dysfunction in Survivors of Childhood Brain Tumors. *Seminars in Pediatric Neurology*, 19(1), 35–42. <http://doi.org/10.1016/j.spen.2012.02.014>
- Vaquero, E., Gómez, C. M., Quintero, E. a, González-Rosa, J. J., & Márquez, J. (2008). Differential prefrontal-like deficit in children after cerebellar astrocytoma and medulloblastoma tumor. *Behavioral and Brain Functions: BBF*, 4, 18. <http://doi.org/10.1186/1744-9081-4-18>
- Varela, M., Liakopoulou, M., Alexiou, G. a, Pitsouni, D., & Alevizopoulos, G. a. (2011). Presurgical neuropsychological and behavioral evaluation of children with posterior fossa tumors. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 8(6), 548–53. <http://doi.org/10.3171/2011.8.PEDS11223>
- Villanueva, R. (2012). The cerebellum and neuropsychiatric disorders. *Psychiatry Research*, 198(3), 527–532. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.02.023>
- Vries, M. De, Ruiter, M. A. De, Oostrom, K. J., Meeteren, A. Y. N. S., Oosterlaan, J., Grootenhuis, M. A., Meeteren, A. Y. N. S. (2017). The association between the behavior rating inventory of executive functioning and cognitive testing in children diagnosed with a brain tumor. *Child Neuropsychology*, 0(0), 1–15. <http://doi.org/10.1080/09297049.2017.1350262>
- Vygotsky, L. S. (1978). *Mind in society: The development of higher psychological processes*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Wechsler, D. (2013). *Escala Wechsler de Inteligência para crianças: WISC-IV (manual técnico)*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Wells, E. M.; Walsh, K. S.; Khadermian, Z. P.; Keating, R. F.; Packer, R. J. (2008). The cerebellar mutism syndrome and its relation to cerebellar cognitive function and the cerebellar cognitive affective disorder. *Developmental Disabilities*, 14: 221–228.
- Wibroe, M., Cappelen, J., Castor, C., Clausen, N., Grillner, P., & Gudrunardottir, T. (2017). Cerebellar mutism syndrome in children with brain tumours of the posterior fossa. *BMC Cancer*, 1–7. <http://doi.org/10.1186/s12885-017-3416-0>
- Willard, V. W., Conklin, H. M., Boop, F. A., Wu, S., & Merchant, T. E. (2014). Emotional and behavioral functioning after conformal radiation therapy for pediatric ependymoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 88(4), 814–821. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.006>
- Winter, A. L., Conklin, H. M., Tyc, V. L. Stancel, H., Hinds, P. S., Hudson, M. M., & Kahalley, L. S. (2014). Executive function late effects in survivors of pediatric brain tumors and acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(8), 818–830.

- Wolf, U., Rapoport, M. J., & Schweizer, T. A. (2009). Evaluating the affective component of the cerebellar cognitive affective syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 21(3), 245–53. <http://doi.org/10.1176/jnp.2009.21.3.245>
- Wolfe, K. R., Walsh, K. S., Reynolds, N. C., Mitchell, F., Reddy, A. T., Paltin, I., & Madan-Swain, A. (2012). Executive functions and social skills in survivors of pediatric brain tumor. *Child Neuropsychology*, 19(4), 1–15. <http://doi.org/10.1080/09297049.2012.669470>
- Woodgate, R. L., Tailor, K., Yanofsky, R., & Vanan, M. I. (2016). Childhood brain cancer and its psychosocial impact on survivors and their parents: A qualitative thematic synthesis. *European Journal of Oncology Nursing*. <http://doi.org/10.1016/j.ejon.2015.07.004>
- Yeates, K. O., Bigler, E. D., Dennis M., Gerhardt, C. A., Rubin, K. H., Stancin, T., Taylor, H. G., Vannatta, K. (2007). Social outcomes in childhood brain disorder: A heuristic integration of social neuroscience and developmental psychology. *Psychological Bulletin*; 133:535–556.